Über die Umsetzung einiger in 2-Stellung substituierter 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Aminen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von
Rainer Braun
aus Wuppertal

Marburg/Lahn 1969

E. Symon · Foto-Druck · 355 Marburg-Lahn · Friedrichstr. 3

Über die Umsetzung einiger in 2-Stellung substituierter 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Aminen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von
Rainer Braun
aus Wuppertal

Marburg/Lahn 1969

Gedruckt mit Unterstützung des Marburger Universitätsbundes

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn als

Dissertation angenommen am: 3.12.1969

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.1969

Berichterstatter : Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme

Mitberichterstatter: Prof. Dr. P. H. List

Die vorliegende Arbeit entstand am
Institut für Pharmazeutische Chemie
und Lebensmittelchemie in Marburg/Lahn
auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme.

Für seine stets wohlwollende Hilfe
und großzügige Unterstützung möchte
ich an dieser Stelle danken.

Inhaltsübersicht

Seite

A. Theoretischer Teil

I. Einleitung

1) Umsetzung von Methantricarbonsäuretrimethylester mit Aminen 1

2) Umsetzung von Methylsulfonylmalonsäure-dimethylester mit Aminen 5

3) Umsetzung von Acetylmalonsäuredimethylester mit Aminen 7

4) Umsetzung von Diacetylessigsäuremethylester mit Aminen 9

5) Umsetzung von α-Methylsulfonyl-acetessig-säureester mit Aminen 11

6) Umsetzung von Nitromalonsäuredimethylester mit Aminen 11

7) Zur Amidspaltung und Enaminbildung 17

8) Umsetzung von Chlormalonsäuredimethylester mit Aminen 18

II. Umsetzung von α-Chloracetessigsäureäthylester mit Aminen

1) Reaktionen mit sekundären Aminen 22

2) Reaktion mit primären Aminen 24

III. Nucleophile Substitutionen an α-Chlor-ß-amino-crotonsäureestern

1) Substitutionen durch sekundäres Amin und Anilin 34

2) Darstellung von 3-Amino-2-methyl-chinolonen 38

3) Umsetzung von α-Aminoacetessigestern mit Cyclohexylamin 42

4) Chlorsubstitution durch Phenylmercaptid und Phenyläthylmercaptid 44

5) Substitution durch Alkoholat 46

Seite

IV. Nucleophiler Angriff am ß-Kohlenstoffatom des α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureesters 49

V. Umsetzung mit Phenylisocyanat 51

VI. Umsetzung von 3-Chloracetylaceton mit primären Aminen 53

VII. Nucleophile Reaktionen an 3-Chlor-4-toluidino-penten-(3)-on-(2)

1) Substitution des Chloratoms durch sekundäre Amine 55

2) Reaktion mit Thiophenol 57

VIII. Diskussion eines Reaktionsmechanismuses der Chlorenaminbildung 59

IX. Zusammenfassung 62

B. Praktischer Teil

Umsetzung von α-Chloracetessigester mit Piperidin 67

Ammoniumsalz des α-Chloracetessigsäureäthylesters (19) 68

Darstellung von Chloracetamid aus α-Chloracetessigsäureäthylester (20) 69

t-Butylaminsalz des α-Chloracetessigesters (21) 70

1-Chlor-2-phenylamino-propen-(1)-carbonsäureäthylester (24) 70

1-Chlor-2-(4'-methoxy-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäureäthylester (25) 71

1-Chlor-2-(4'-methyl-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäureäthylester (26) 72

1-Chlor-2-(2'-amino-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäureäthylester (27) 72

1-Chlor-2-(4'-hydroxy-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäureäthylester (28) 73

1-Chlor-2-(4'-chlor-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäureäthylester (29) 74

Seite

1-Chlor-2-(4'-äthoxycarbonyl-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäureäthylester (30) 74

1-Chlor-2-(4'-nitro-phenylamino)-propen-(1) carbonsäureäthylester (31) 75

1,4-Diaminophenyl-N,N'-(1'-methyl-2'-chlor-2'-äthoxycarbonyl)-äthen (32) 76

1-Chlor-2-cyclohexylamino-propen-(1)-carbonsäure-äthylester (33) 77

1-Piperidino-2-phenylamino-propen-(1)-carbonsäure-äthylester (38) 77

1-Morpholino-2-phenylamino-propen-(1)-carbonsäure-äthylester (39) 78

1-Piperidino-2-(4'-methyl-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäureäthylester (40) 79

1-Morpholino-2-(4'-methyl-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäureäthylester (41) 80

1,4-Diaminophenyl-N,N'-(1'-methyl-2'-piperidino-2'-äthoxycarbonyl)-äthen (42) 80

1,2-Diphenylamino-propen-(1)-carbonsäureäthylester (43) 81

2-Methyl-3-phenylamino-chinolon (44) 82

2-Methyl-3-piperidino-chinolon (46) 83

2-Methyl-3-morpholino-chinolon (47) 83

1-Piperidino-2-cyclohexylamino-propen-(1)-carbonsäureäthylester (48) 84

1-Morpholino-2-cyclohexylamino-propen-(1)-carbonsäureäthylester (49) 84

1-Phenylthio-2-phenylamino-propen-(1)-carbonsäure-äthylester (51) 85

2-Methyl-3-phenyläthylthio-chinolon (52) 86

1-Äthoxy-2-phenylamino-propen-(1)-carbonsäure-äthylester (54) 87

1-Äthoxy-2-(4'-methyl-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäureäthylester (55) 87

2-Amino-4-methyl-thiazol-carbonsäure-(5)-äthylester (56) 88

3-Methyl-(benzo-1,4-thiazin)-carbonsäure-(2)-äthylester (57) 89

1,3-Diphenyl-5-methyl-imidazolon-(2)-carbonsäure-(4)-äthylester (60) 89

3-Chlor-4-phenylamino-penten-(3)-on-(2) (62) 90

3-Chlor-4-cyclohexylamino-penten-(3)-on-(2) (63) 91

3-Chlor-4-(4'-methoxy-phenylamino)-penten-(3)-on-(2) (64) 92

3-Chlor-4-(4'-methyl-phenylamino)-penten-(3)-on-(2) (65) 92

3-Chlor-4-(4'-äthoxycarbonyl-phenylamino)-penten-(3)-on-(2) (66) 93

3-Chlor-4-(4'-nitro-phenylamino)-penten-(3)-on-(2) (67) 93

3-Piperidino-4-(4'-methyl-phenylamino)-penten-(3)-on-(2) (68) 94

3-Phenylthio-4-(4'-methyl-phenylamino)-penten-(3)-on-(2) (69) 95

3-Methyl-2-acetyl-benzo-1,4-thiazin (70) 96

t-Butylaminsalz von 3-Chloracetylaceton (71) 96

A. Theoretischer Teil

I. Einleitung

1) Umsetzung von Methantricarbonsäuretrimethylester mit Aminen

Häfner[1] erhielt bei der Umsetzung von Methantricarbonsäuretrimethylester mit sekundären Aminen in stark exothermer Reaktion kristalline Substanzen unterschiedlicher Beständigkeit, die Amin und Ester im Verhältnis 1:1 enthielten. Sie waren sowohl in polaren Lösungsmitteln wie Wasser oder Alkohol, als auch in unpolaren Solventien wie Äther und Benzol löslich. Sie zersetzten sich im Verlauf von wenigen Stunden bis einigen Wochen unter Abgabe der Aminkomponente. Da Häfner mit primären und tertiären Aminen nicht zu analogen Verbindungen kam, glaubte er an die Existenz von Molekülverbindungen, die durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen Amin und Ester zustande kommen sollen.

Die Struktur dieser Verbindungen leitete er aus IR-Spektren ab. So ergab das "Addukt" mit Morpholin folgendes Spektrum[2] (Abb. 1).

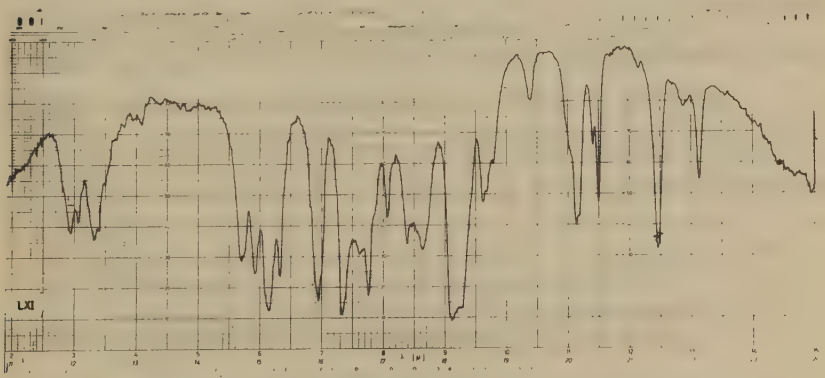


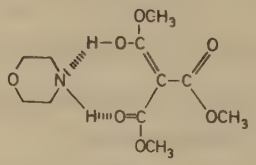
Abb. 1: IR-Spektrum des "Adduktes" aus Methantricarbonsäuretrimethylester und Morpholin (in KBr)

1) L.Häfner, Dissertation Marburg 1964, bisher nicht veröffentlicht
2) Originalspektrum aus der Dissertation

Häfner gibt den Banden folgende Zuordnungen:

Schwingung	Lage in μ bzw.	cm^{-1}
ν -OH	2,94	3400
ν -NH	3,06	3270
ν -NH_2^+	3,80	2630
ν -C=O Ester(frei)	5,70	1755
ν -C=O Ester(chel)	5,92	1690
δ -NH	6,15	1624
δ -NH_2^+	6,33	1580

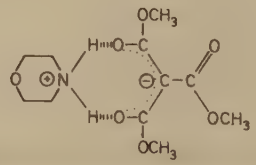
Damit formulierte er die Struktur (1).



1

Bei dieser Deutung fällt auf, daß der C=C-Doppelbindung in der Enolform des Esters keine Bande zugeordnet wurde. Die NH-Deformationsbande ist für ein sekundäres Amin ungewöhnlich intensiv ausgeprägt. Außerdem darf eine Verbindung der Struktur (1) keine NH_2^+ -Valenz- und Deformationsschwingungen zeigen.

Diese Unstimmigkeiten treten aber bei der Annahme folgender Salzstruktur (2) nicht auf:



2

Die Bande bei 6,15 µ (1624 cm^{-1}) ist demnach nicht auf eine NH-Deformationsschwingung, sondern auf eine mesomere Doppelbindung[3] zurückzuführen. Die freie und die chelatisierten Estercarbonylbanden liegen bei 5,70 µ (1755 cm^{-1}) und 5,90 µ (1690 cm^{-1}).

Die Struktur (2) erklärt nun ihrerseits nicht die OH- und NH-Banden in Abb. 1. Eine Lösung des Problems brachte das IR-Spektrum (Abb. 2) einer Paraffinverreibung von (2).

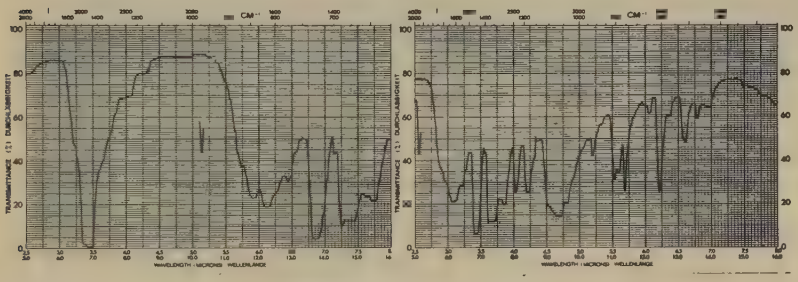


Abb. 2: IR-Spektrum von (2) (in Paraffin)

Hier fehlen die OH- und NH- Banden. Die Salze müssen also durch den Preßdruck des Tablettierens wieder teilweise in die Ausgangsprodukte gespalten worden sein, wobei der Ester zunächst in der kinetisch günstigeren Enolform vorliegt.

---

3) Für die Auswertung der IR-Spektren dieser Arbeit wurde folgende Literatur benutzt:

a) L.J.Bellamy, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution, Verlag Dr. Steinkopff, Darmstadt 1966

b) K.Nakanishi, Infrared Absorption Spektroscopy, Holden-Day Inc., San Francisco und Nankodo Company Ltd., Tokyo 1962

c) C.N.R.Rao, Chemical Applications of Infrared Spektroscopy, Academic Press N.Y. and London 1963

d) R.T.Conley, Allyn and Bacon, Inc. Boston 1966

Die gute Löslichkeit des Salzes in organischen Lösungsmitteln erklärt Abb.3.

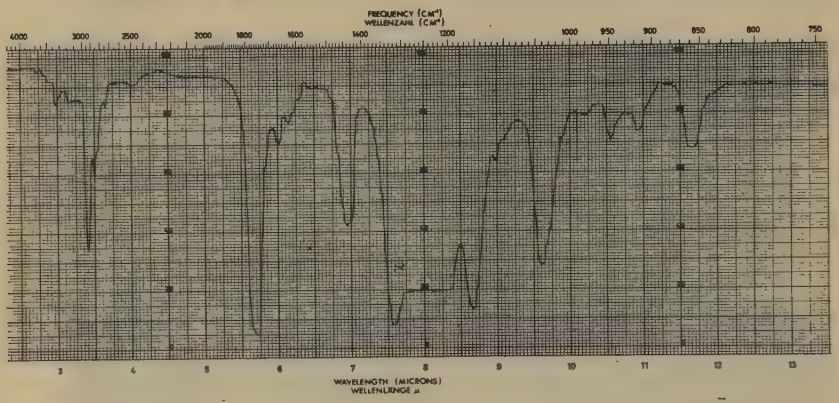
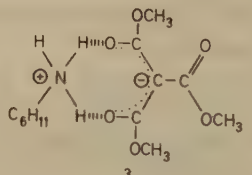


Abb. 3: IR-Spektrum des Piperidinsalzes von Methantricarbonsäuretrimethylester (in CH_2Cl_2, 0,05 Küvette)

Es hatte fast vollständige Spaltung in die Ausgangsstoffe stattgefunden, wie die starke Abnahme der Salzbanden zeigt. Die Löslichkeit der Salze richtet sich also nach der Löslichkeit des Esters und der Amine in den Lösungsmitteln.

Im Gegensatz zu Häfner konnte ich auch mit primären Aminen wie beispielsweise Cyclohexylamin das analoge Salz (3) erhalten.

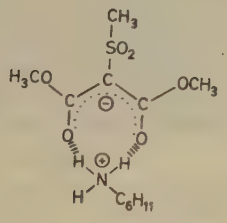


3

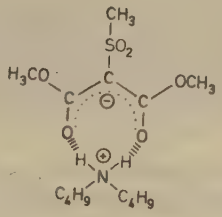
Mit tertiären Aminen dagegen konnten keine Salze gewonnen werden. Dies ist jedoch verständlich, wenn man die Ausbildung der Wasserstoffbrücken in den bisherigen Salzen als energetische Triebfeder der Salzbildung betrachtet. Bei den Salzen von tertiären Aminen kann aber nur eine Wasserstoffbrücke ausgebildet werden, was thermodynamisch ungünstiger ist.

2. Umsetzung von Methylsulfonylmalonsäuredimethylester mit Aminen

Um zu beweisen, daß die beiden Carbonylbanden in Abb. 1 bei 5,70 μ (1755 cm^{-1}) und 5,92 μ (1690 cm^{-1}) wirklich auf zwei chemisch verschiedene Estergruppen zurückzuführen sind und das Anion symmetrisch gebaut ist, untersuchte ich die Reaktion des sauren Methylsulfonylmalonsäuredimethylesters[4] mit Aminen. Auch hier ließen sich leicht die Salze von den eingesetzten Aminen Cyclohexylamin (4) und n-Dibutylamin (5) isolieren.



4



5

Das IR-Spektrum (Abb.4) von (5) zeigt die erwartete Carbonylbande bei 6,07 μ (1647 cm^{-1}) und eine breite Bande bei 6,28 μ (1592 cm^{-1}) mit Schulter für die mesomere Doppel-

4) H.Böhme, R.Marx, Ber.dtsch.chem.Ges. 74, 1664 (1941)

bindung und die NH_2^+ Deformationsschwingung. Im Bereich von 5,71-5,76 µ (1750-1740 cm^{-1}) tritt keine Absorption auf. Ein völlig analoges Spektrum (Abb.5) zeigt das Natriumsalz des Methylsulfonylmalonesters. Hier liegt die Carbonylbande bei 5,95 µ (1681 cm^{-1}) und die C=C- Doppelbindungsbande bei 6,20 µ (1613 cm^{-1}).

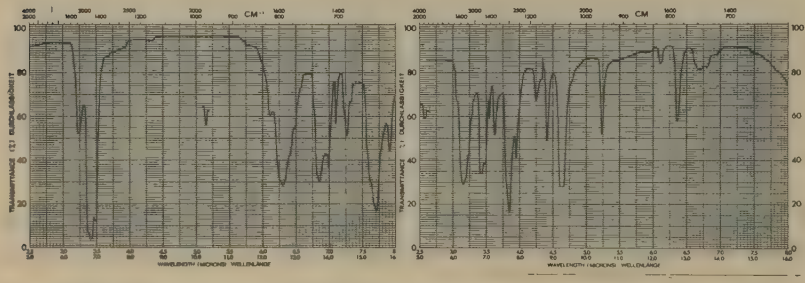


Abb. 4: IR-Spektrum des n-Dibutylaminsalzes von Methylsulfonylmalonester (5) (in Paraffin)

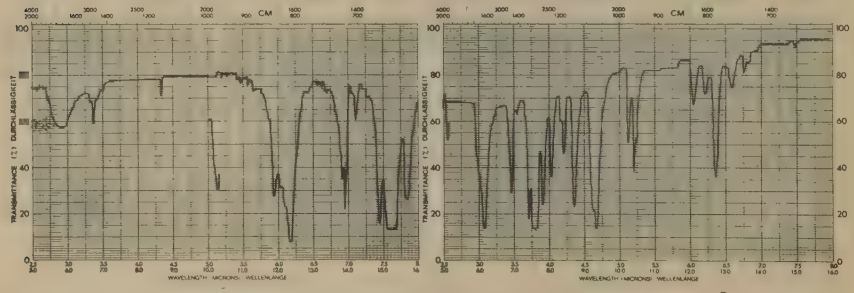


Abb. 5: IR-Spektrum des Natriumsalzes von Methylsulfonylmalonester (in KBr)

3. Umsetzung von Acetylmalonsäuredimethylester mit Aminen

Als nächstes untersuchte ich das Reaktionsverhalten des Acetylmalonsäuredimethylesters[5] gegenüber Aminen. Hier hatte Takizawa[6] bei der Umsetzung mit flüssigem Ammoniak Acetamid und Malonester erhalten. Hantzsch[7] isolierte beim Einleiten von gasförmigem Ammoniak in eine Lösung des Esters in Toluol ein farbloses Kristallisat, das sich oberhalb 0° C rasch zersetzte. Er bezeichnete diese Fällung ohne jeden Beweis als Salz.

Mit Cyclohexylamin reagierte der Ester in stark exothermer Weise zum Essigsäurecyclohexylamid und Malonester, also analog dem flüssigen Ammoniak. Bei der Umsetzung mit n-Dibutylamin trat ebenfalls heftige Wärmetönung auf und es wurde ein Kristallbrei abgeschieden, der abgesaugt und mehrmals mit kaltem Äther gewaschen wurde. Die farblosen Kristalle waren sehr unbeständig und gingen nach wenigen Stunden in eine homogene Flüssigkeit über, deren Analyse auf das Vorliegen von Ester und Amin im Verhältnis 1:1 in dem ursprünglichen Festprodukt zuließ. Außerdem zeigte das Reaktionsgemisch bei 6,08 μ (1645 cm^{-1}) eine neue Bande, die einer Amidstruktur zugeordnet werden muß. Es hatte also wieder eine Amidspaltung stattgefunden.

Mit Diäthylamin schließlich gelang es ein Produkt zu isolieren, dessen Beständigkeit zur Aufnahme eines IR-Spektrums (Abb.6) ausreichte.

---

5) E.Lang, Ber.dtsch.chem.Ges. 20, 1326 (1887)
6) S.Takizawa, C.A. 49, 1565h (1955)
7) A.Hantzsch, Ber.dtsch.chem.Ges. 40, 3805 (1907)

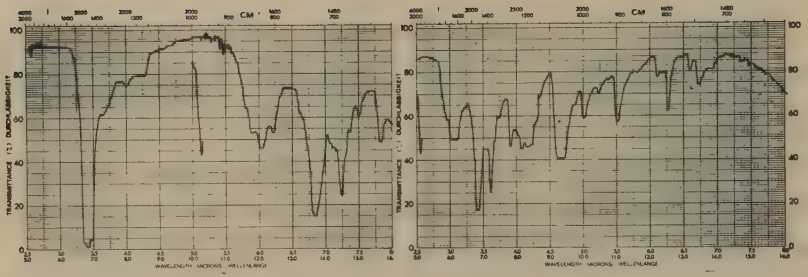
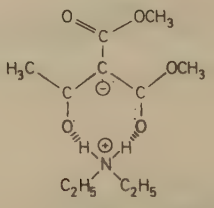


Abb. 6: IR-Spektrum des Diäthylaminsalzes von Acetylmalonester (6) (in Paraffin)

Es zeigt NH_2^+-Valenzschwingungen zwischen 3,70-4,35 µ (2700-2300 cm^{-1}) und eine Bande bei 5,80 µ (1724 cm^{-1}), also im Bereich normaler α, ß- ungesättigter Ester. Bei 5,89 µ (1698 cm^{-1}) liegt eine Bande, die einer chelatisierten Estercarbonylgruppe wie im Triester zugeordnet werden muß. Die Absorptionen bei 6,07 µ (1647 cm^{-1}) und 6,23 µ (1605 cm^{-1}) deuten auf eine konjugierte Doppelbindung und eine NH_2^+-Deformationsschwingung. Die Paraffinbande trägt bei 6,60 µ (1515 cm^{-1}) eine Schulter. Dies weist auf eine Carbonylgruppierung mit relativ hohem Einfachbindungscharakter hin und muß in (6) der chelatisierten Ketongruppe zugeordnet werden.



6

Deutlicher ist diese Bande im Spektrum (Abb.7) des Natriumsalzes von Acetylmalonester bei 6,64 µ (1506 cm^{-1}) zu sehen.

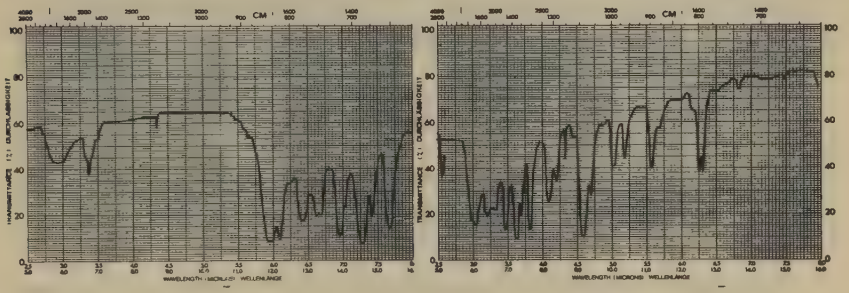


Abb. 7: IR-Spektrum des Natriumsalzes von Acetylmalonester (in Paraffin)

Die Wasserstoffbrücken in (6) werden also zu dem Ketonsauerstoff und einem Estersauerstoffatom ausgebildet und nicht zu den beiden Estercarbonylen, was durch den basischeren Charakter einer Ketogruppe verständlich ist.

4. Umsetzung von Diacetylessigsäuremethylester mit Aminen

Folglich ist zu erwarten, daß bei der Salzbildung des Diacetylessigsäuremethylesters[8] mit Aminen, die Wasserstoffbrücken zu den beiden Ketogruppen ausgebildet werden. Mit Cyclohexylamin gelang es bei -10° C in Petroläther von Diacetylessigester ein Salz zu isolieren (7), dessen Beständigkeit zur Aufnahme eines IR-Spektrums (Abb.8) ausreichte.

---

8) L.Claisen, Liebigs Ann.Chem. 277, 175 (1893)

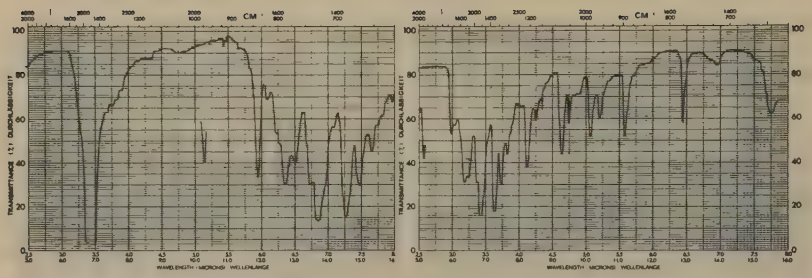
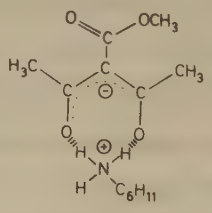


Abb. 8: IR-Spektrum des Cyclohexylaminsalzes von Diacetylessigester (7) (in Paraffin)

Es zeigt zwischen 3,70 und 4,35 µ (2700-2300 cm^{-1}) eine Schar von NH_2^+-Valenzschwingungen und bei 5,94 µ (1684 cm^{-1}) eine Bande für die unchelatisierte Estergruppe. Bei 6,10 µ (1639 cm^{-1}) liegt die Bande für die mesomere C=C-Doppelbindung und bei 6,35 µ (1575 cm^{-1}) bzw. 6,72 µ (1488 cm^{-1}) die asymmetrische und symmetrische NH_3^+-Deformationsschwingungen. Die Absorption für die chelatisierten Ketogruppen tritt bei 6,51 µ (1536 cm^{-1}) auf.

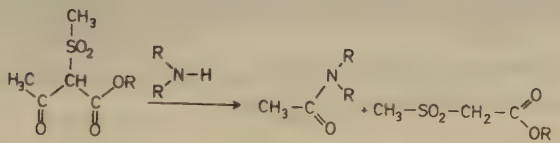


7

Auch das Salz (7) ging nach kurzer Zeit unter Amidspaltung in Essigsäurecyclohexylamid und Acetessigester über.

5. Umsetzung von α-Methylsulfonylacetessigester mit Aminen

Mit dem noch stärker sauren α-Methylsulfonylacetessigester[9] schließlich gelang es nicht mehr, die intermediären Salze zu isolieren. Es konnten nur noch die Essigsäureamide und Methylsulfonylessigsäureester isoliert werden (8).



8

6. Umsetzung von Nitromalonsäuredimethylester mit Aminen

Allgemein kann bisher gesagt werden, daß die Beständigkeit der Aminsalze, der bisher untersuchten ß-Ketoester mit steigender Acidität abnimmt. Bei den substituierten Malonsäureestern dagegen nimmt sie zu, wie vor allem die Untersuchungen am Nitromalonsäuredimethylester[10] zeigten. Von Hantzsch[11] waren bereits eine Reihe von Alkalisalzen und auch das Ammoniumsalz dargestellt worden.

Mit primären, sekundären und tertiären Aminen bekam ich stabile Salze, die jedoch im IR-Spektrum verblüffende Unterschiede zeigten. Um einen Anhaltspunkt zu bekommen, untersuchte ich zunächst das Natriumsalz IR-spektroskopisch (Abb.9).

---

9) H.Böhme, H.Fischer, Ber.dtsch.chem.Ges. 76, 92 (1943)
10) H.Willstätter, Ber.dtsch.chem.Ges. 37, 1779 (1904)
11) A.Hantzsch, Ber.dtsch.chem.Ges. 40, 1526 (1907)

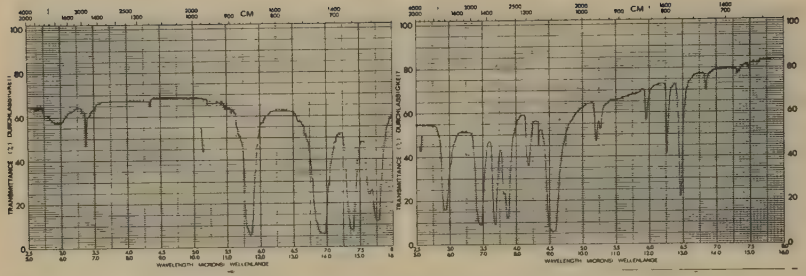
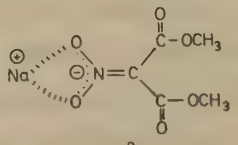


Abb. 9: IR-Spektrum des Natriumsalzes von Nitromalonsäuredimethylester (in KBr)

Es zeigt für die beiden Estergruppen nur eine Bande bei 5,83 μ (1715 cm^{-1}), was auf eine symmetrische Struktur schließen läßt. In Zusammenhang mit der starken Verschiebung der asymmetrischen und symmetrischen ν-NO_2-Schwingungen nach 7,75 μ (1290 cm^{-1}) bzw. 8,42 μ (1188 cm^{-1}) [3c] muß die Struktur (9) angenommen werden, die auch schon Hantzsch postulierte.



9

Das Spektrum (Abb.10) des Triäthylaminsalzes (10) ist völlig analog, so daß auch hier eine Chelatisierung an der Nitrogruppe angenommen werden muß.

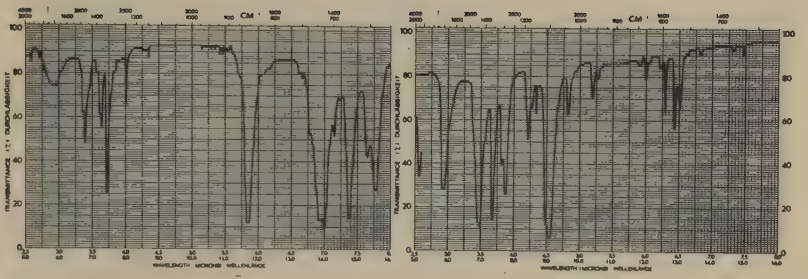
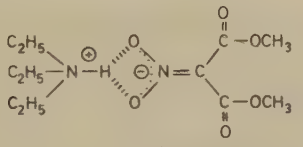
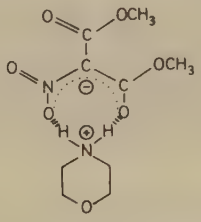


Abb. 10: IR-Spektrum des Triäthylaminsalzes von Nitromalonester (10) (in KBr)



10

Das Spektrum (Abb.11) des Morpholinsalzes (11) zeigt dagegen zwei Carbonylbanden bei 5,78 μ (1730 cm^{-1}) und 5,93 μ (1686 cm^{-1}), also oberhalb und unterhalb der Wellenzahl des Triäthylaminsalzes. Die beiden Estergruppen müssen somit unterschiedlich an der Mesomerie im Anion beteiligt sein, was mit der Struktur (11) erklärt werden kann.



11

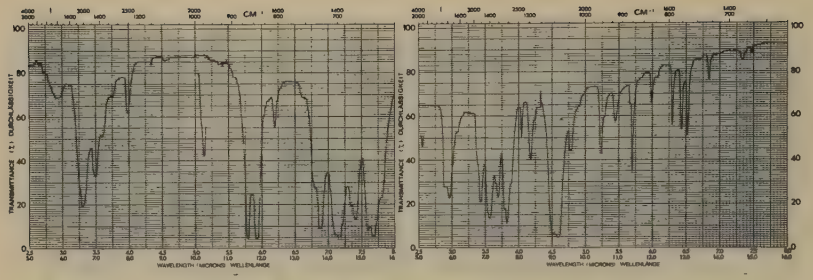
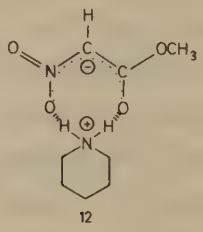


Abb. 11: IR-Spektrum des Morpholinsalzes von Nitromalonsäureester (11) (in KBr)

Diese Annahme wird durch das Spektrum (Abb. 12) des Piperidinsalzes von Nitroessigsäuremethylester (12) bestätigt, das jetzt nur noch eine Bande im Bereich chelatisierter Estercarbonylgruppen bei 6,02 μ (1661 cm^{-1}) zeigt, so daß Struktur (12) wahrscheinlich ist.



12

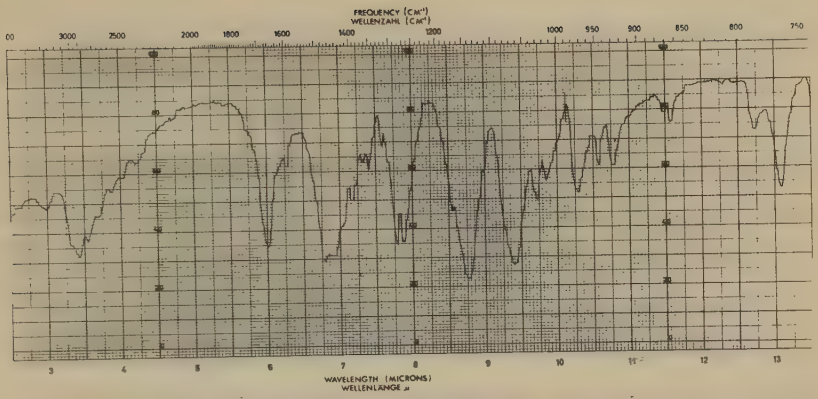


Abb. 12: IR-Spektrum des Piperidinsalzes von Nitroessigester (12) (in KBr)

Noch interessanter verhielt sich das Cyclohexylaminsalz (13) des Nitromalonsäureesters. Es wurde bei der Umsetzung in Petroläther zunächst ein hellgelbes Salz isoliert, das das IR-Spektrum Abb. 13 ergab. Es zeigt zwei Carbonylbanden bei 5,76 μ (1736 cm^{-1}) und 5,90 μ (1695 cm^{-1}), so daß Struktur (13a) angenommen werden muß.

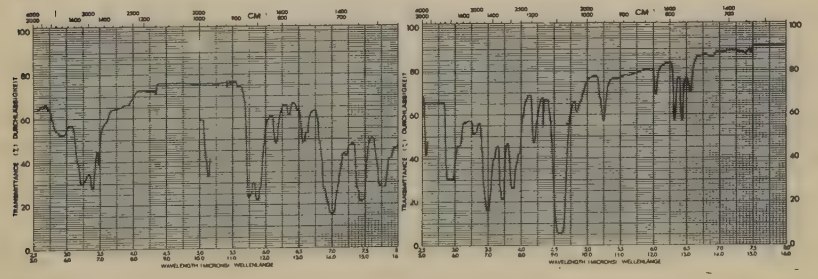
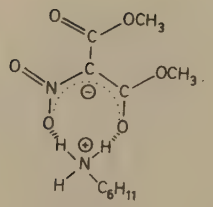


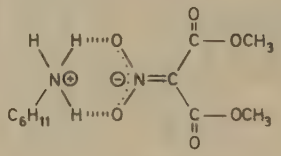
Abb. 13: IR-Spektrum des Cyclohexylaminsalzes von Nitromalonsäuredimethylester (13a) (in KBr)



13a

Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol wurde (13a) fast farblos und ergab das IR-Spektrum Abb. 14. Es enthält nur noch eine Carbonylbande bei 5,83 µ (1715 cm^{-1}).

Da die gefundene Bruttoformel mit (13a) identisch war, mußte es sich um (13b) handeln.



13b

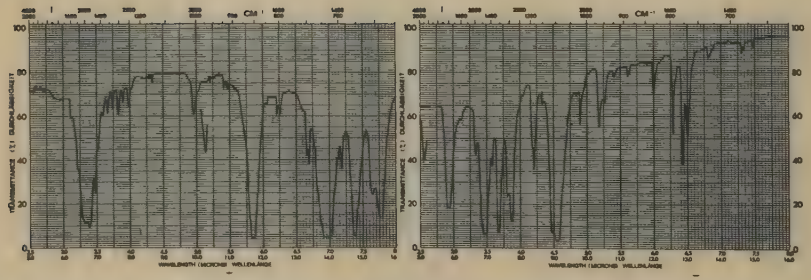


Abb. 14: IR-Spektrum des Cyclohexylaminsalzes von Nitromalonsäuredimethylester (13b) (in KBr)

Eine solche Umwandlung vermutete schon Hantzsch[11], als er durch wiederholtes Umkristallisieren gelber Alkalisalze des Nitromalonsäureesters aus Methanol farblose Salze erhielt. Diese Erscheinung blieb bei den von mir untersuchten Aminen auf Cyclohexylamin beschränkt und konnte später trotz mehrfacher Versuche unter den verschiedensten Bedingungen nicht mehr wiederholt werden.

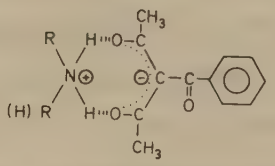
7. Zur Amidspaltung und Enaminbildung

Im Gegensatz zu den sauren ß-Ketoestern reagieren weniger saure ß-Ketoester wie Acetessigester oder α-Alkylacetessigester[12] mit Aminen zu Enaminen. Aber auch von Acetessigester konnte ich intermediär mit Morpholin und Piperidin die entsprechenden Salze isolieren. Sie waren unterhalb 0° C relativ beständig, zersetzten sich aber bei Raumtemperatur zu zwei nicht miteinander mischbaren Flüssigkeiten, von denen die obere als Wasser und die untere als das entsprechende Enamin identifiziert werden konnten.

Hiermit stimmten die Reaktionen der 1,3-Diketone überein. Auch hier tritt bei negativ induzierenden Substituenten in 2-Stellung Amidspaltung ein, wie die Untersuchung am Diacetylessigester, der auch als 3-Methoxycarbonyl-pentandion-2,4 betrachtet werden kann, zeigten. Ähnlich wurden aus Diacetyl-benzoyl-methan mit Ammoniak und Anilin die entsprechenden Acetamide erhalten[13]. Mit Triäthylamin konnte ein Salz isoliert werden[14]. Wie Nonhebel[15] mit Hilfe von

12) L.Limpach, Ber.dtsch.chem.Ges. 64, 970 (1931)
13) L.Claisen, Liebigs Ann.Chem. 291, 63 (1896)
14) A.Michael, Liebigs Ann.Chem. 363, 53 (1908)
15) D.C.Nonhebel, J.chem.Soc. (London) 1968, 676

IR-spektroskopischen Untersuchungen an Kupferchelaten zeigen konnte, findet die Chelatisierung zwischen den beiden Acylketogruppen statt. Auch die von mir zur gleichen Zeit untersuchten Aminsalze wiesen auf die Struktur (14) hin.



14

Mit dem einfachen Acetylaceton dagegen konnte ich ebenfalls unterhalb 0° C Salze isolieren, die sich bei Raumtemperatur analog denen des Acetessigesters verhielten und in Wasser und die schon bekannten Enamine[16] übergingen.

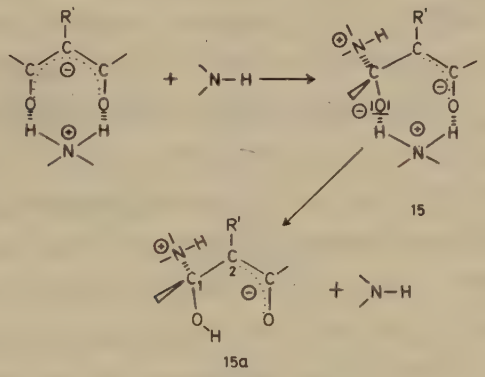
Aus den bisherigen Umsetzungen kann zusammenfassend geschlossen werden, daß saure Malonester mit Aminen relativ stabile Salze geben, die erst unter mehr oder weniger energischen Bedingungen zu Malondiamiden weiterreagieren, wie vor allem Häfner[1] am Beispiel des Methantricarbonsäuretrimethylesters zeigen konnte. ß-Ketoester und 1,3-Diketone mit stark negativ induzierenden Substituenten in α- bzw. 2-Stellung ergeben mit Aminen unter vorsichtigen Bedingungen ebenfalls Salze, die sehr leicht unter Amidspaltung weiterreagieren. Fehlt dieser Substituent mit -I-Effekt, so kommt es zur Enaminbildung.

Da in allen Fällen Salze als erstes Reaktionsprodukt isoliert wurden, lag es nahe, diese als Ausgangspunkt für

16) C.A. 55, P 16574d (V.W.Gash U.S. 2,976,285, Mar. 21, 1961)

die weiteren Reaktionsstufen zu den verschiedenen, oben genannten Endprodukten anzusehen.

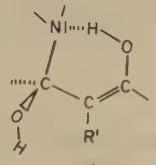
Greift nun ein weiteres Amin am Anion an, so kommt es über (15) zu (15a):



15

15a

Aus (15a) kann durch einen intramolekularen Protonenaustausch (15b) entstehen.



15b

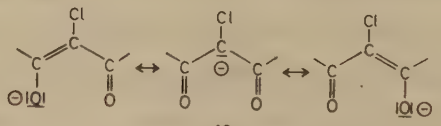
Übt nun der Substituent R' einen stark negativ induzierenden Effekt aus, so kann es leicht zu einer heteropolaren Spaltung der C-1 - C-2-Bindung kommen, das heißt zur Amidspaltung. Fehlt ein solcher Effekt, so kann sich das System unter Wasserabspaltung zum Enamin stabilisieren.

Das Produkt (15a) könnte auch durch Anlagerung des Amins an die Enolform der 1,3-Dicarbonylverbindungen entstehen, wie

es Kuckert[17] bereits formulierte. Damit entfiele die Annahme des etwas ungewöhnlichen nucleophilen Angriffs eines Amins an einem, wenn auch mesomeren, Anion.

Zur weiteren Klärung dieses Problems untersuchte ich in 2-Stellung chlorierte 1,3-Dicarbonylverbindungen. Das Halogen ist durch einen negativ induzierenden, zugleich aber auch einen leicht positiv mesomeren Effekt charakterisiert. Außerdem besteht noch die Möglichkeit der Substitution.

Kommt es auch hier zur intermediären Salzbildung, so sollte eine Substitution des Chloratoms ausgeschlossen sein, da in dem entstehenden mesomeren Anion (16) die wahrscheinlichste Häufigkeit der negativen Ladung an den beiden Carbonylsauerstoffatomen und am C-2-Atom zu erwarten ist. Ein nucleophiler Angriff sollte nur an den Carbonylkohlenstoffatomen erfolgen und es müßten, je nach Einfluß des Chloratoms, Enaminbildung oder Amidspaltung eintreten.



16

Treten die Salze jedoch nicht als intermediäre Reaktionsstufe auf, so sollten fast ausschließlich wie beim Chloraceton Aminoketone entstehen.

8. Umsetzung von Chlormalonsäuredimethylester mit Aminen

Beim Chlormalonsäurediäthylester waren Conrad, Bischoff und Guthzeit[18] mit alkoholischem Ammoniak zu Chlormalonsäure-

17) O.Kuckert, Ber.dtsch.chem.Ges. 18, 618 (1885)
18) M.Conrad, C.A.Bischoff, M.Guthzeit, Liebigs Ann.Chem. 209, 230 (1881)

diamid gekommen. Analog erhielten sie mit Anilin das Chlormalonsäuredianilid. Erst unter sehr energischen Bedingungen konnten das Anilinomalonsäuredianilid bzw. Iminodimalonsäuretetraamid dargestellt werden. Es hatte also erst ein nucleophiler Angriff am Carbonylkohlenstoff stattgefunden und anschließend war erst das Chloratom substituiert worden. Die Reaktionen waren also verlaufen, wie ich sie für ein salzartiges Zwischenprodukt erwartet hatte. Mit Piperidin dagegen konnte ich in dem unpolaren Benzol als Lösungsmittel aus Chlormalonsäuredimethylester neben Chlormalonsäuredipiperidid auch Piperidinomalonsäureester (17) in mäßiger Ausbeute erhalten.

Das NMR-Spektrum (Abb.15) von (17) zeigt um 1,5 und 2,7 ppm je ein Multiplett für die zehn Protonen des Piperidinringes, bei 3,75 ppm ein Singulett für die sechs Methylprotonen und bei 3,95 ppm ein Singulett für das CH-Proton.

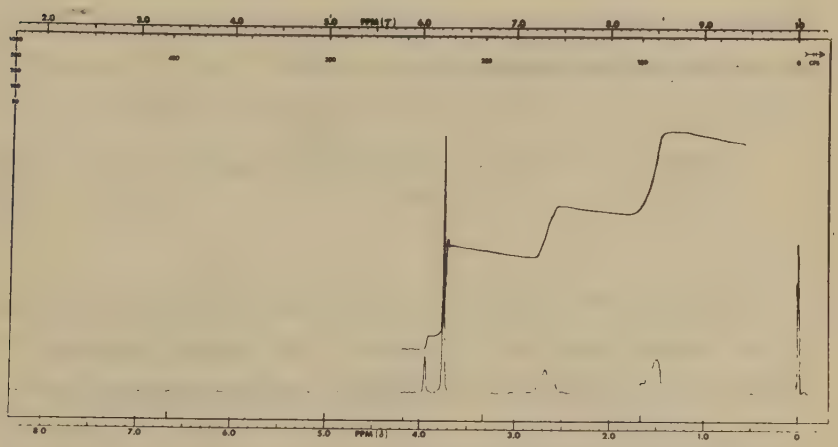
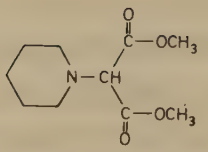


Abb. 15: NMR-Spektrum von Piperidinomalonsäuredimethylester (17) (in CCl_4)



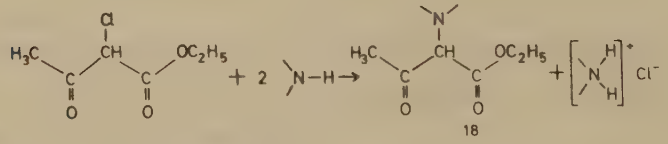
17

Da ich mit Aminen von Chlormalonester die postulierten intermediären Salze nicht isolieren konnte, interessierten mich in 2-Stellung chlorierte 1,3-Dicarbonylverbindungen mit größerer Acidität. So untersuchte ich zunächst das Reaktionsverhalten des α-Chloracetessigsäureäthylesters[19].

II. Umsetzung von α-Chloracetessigsäureäthylester mit Aminen

1. Reaktionen mit sekundären Aminen

Über Umsetzungen des α-Chloracetessigsäureesters mit Aminen fand ich in der Literatur nur eine Veröffentlichung von Etienne und Izoret[20], die mit sekundären Aminen α-Aminoacetessigsäureäthylester (18) in zum Teil sehr mäßigen Ausbeuten darstellen konnten:



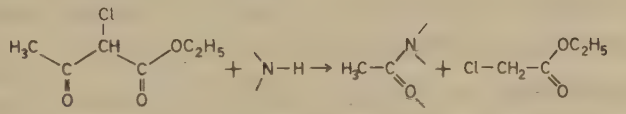
18

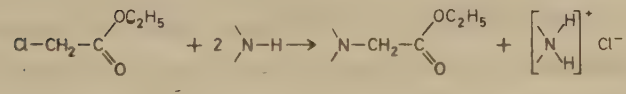
Da sich α-Chlorketone normalerweise glatt und vollständig mit Aminen umsetzen, überraschte die mäßige Ausbeute (25-35 %) und gab zu einer genaueren Überarbeitung Anlaß.

---

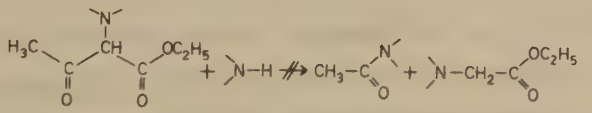
19) F.Allihn, Ber.dtsch.chem.Ges. 11, 567 (1878)
20) A.Etienne, G.Izoret, Bull.Soc.chim.France, 1964, (11) 2897

Die Versuche wurden wiederholt, wobei zwar die Ausbeuten nicht erhöht, jedoch die Aminhydrochloride quantitativ abgetrennt werden konnten. Es mußte also noch eine weitere Reaktion ablaufen, die zur Hydrochloridbildung aber nicht zu (18) führte. Bei einer sehr sorgfältigen Destillation des Reaktionsgemisches mit Hilfe einer Ringspaltkolonne konnten dann auch N-Acetylamin und Aminoessigsäureäthylester als Hauptprodukte isoliert werden, so daß man folgende Reaktion formulieren kann:



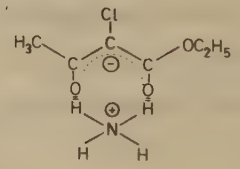


Chloracetessigsäureäthylester ist demnach als 1,3-Dicarbonylverbindung mit einem -I-Substituenten in 2-Stellung zu betrachten. Da α-Aminoacetessigsäureäthylester mit Aminen unter gleichen Bedingungen keine Amidspaltung ergab, muß dessen Bildung als kinetische Konkurrenzreaktion betrachtet werden.



2. Reaktionen mit primären Aminen

Über Umsetzungen von α-Chloracetessigester mit primären Aminen war bisher nichts beschrieben worden. Eine sehr frühe Veröffentlichung von Genvresse[21], der durch Versetzen einer stark gekühlten, ätherischen Lösung von Chloracetessigester mit trockenem Ammoniakgas α-Chlor-ß-aminocrotonsäureester erhalten haben will, konnte von mir nicht nachgearbeitet werden. Beim Einleiten von Ammoniak fiel ein farbloses Kristallisat aus, das leicht wasserlöslich und sehr unbeständig war. Schon nach kurzer Zeit verflüssigten sich die Kristalle wieder, wobei Ammoniak frei wurde. Das verbleibende Öl besaß den tränenreizenden Effekt des Chloracetessigesters. Eine spektroskopische Untersuchung war wegen der geringen Haltbarkeit nicht möglich. Auch eine Verbrennungsanalyse konnte nicht durchgeführt werden, jedoch wurde Ammoniak durch Fällen mit Natriumtetraphenylborat quantitativ bestimmt; danach dürfte das Ammoniumsalz des Esters (19) vorliegen.

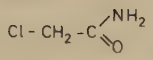


19

Durch Einleiten von Ammoniak in eine siedende alkoholische Lösung des Esters wurde der Ester gespalten und es konnte als Hauptprodukt Monochloressigsäureamid (20) erhalten werden.

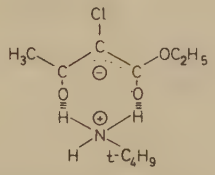
---

21) Genvresse, Ann.Chimie(6) 24, 64 (1891)



20

Dieses Chloracetamid kann aber nicht aus intermediär auftretendem ß-Aminochlorcrotonsäureester entstanden sein, da ein solches Enamin unter den gewählten Reaktionsbedingungen keine Spaltung erleidet. Die Fähigkeit des Chloracetessigesters mit Aminen Salze zu bilden, konnte mit t-Butylamin bewiesen werden. Auf Zugabe des Amins zu einer Lösung des Esters in Benzol fiel das Salz (21) aus. Es wurde durch mehrstündiges Erhitzen der benzolischen Suspension unter Rückfluß nicht verändert. Durch Ansäuern der wäßrigen Lösung mit verdünnter Schwefelsäure und Ausäthern konnte der Ester leicht zurückgewonnen werden.

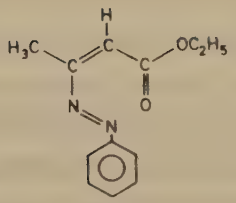


21

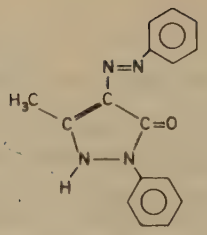
Bender[22] sowie Buchka und Sprague[23] setzten Chloracetessigester mit Phenylhydrazin um und erhielten je nach Bedingung ß-Benzolazo-crotonsäureäthylester (22) bzw. 4-Benzolazo-3-methyl-1-phenylpyrazolon (23).

---

22) G.Bender, Ber.dtsch.chem.Ges. 20, 2747 (1887)
23) K.Buchka, C.H.Sprague, Ber.dtsch.chem.Ges. 22, 2541 (1889)



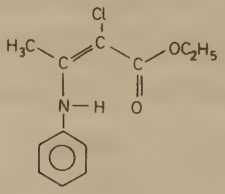
22



23

Bei beiden Reaktionen war also ein Kondensationsschritt erfolgt.

Anilin schließlich konnte mit Chloracetessigester durch Erhitzen in Benzol am Wasserabscheider zu α-Chlor-ß-anilinocrotonsäureester (24) kondensiert werden.



24

Es bildet ein honigfarbenes, dickflüssiges Öl, das im Feinvakuum nicht ganz unzersetzt destillierbar ist. In sehr sauberer Form, wenn auch mit geringerer Ausbeute läßt es sich gewinnen, wenn man nach Abdampfen des Benzols das Reaktionsprodukt zunächst bei einer Badtemperatur von 60-70° C im Feinvakuum von den nicht umgesetzten Ausgangsprodukten befreit und anschließend über eine Säule von neutralem Aluminiumoxid reinigt.

Das NMR-Spektrum (Abb.16) zeigt bei 1,27 und 4,20 ppm ein Triplett bzw. Quadruplett für die Äthylgruppe des Esters. Bei 2,13 ppm liegt das Singulett für die Methylgruppe und

bei 7,20 ppm ein Multiplett für die fünf aromatischen Protonen. Weit im Offset erscheint bei 10,82 ppm das NH-Proton. Diese Verschiebung gebietet die Annahme einer starken intramolekularen Wasserstoffbrücke. Da nur ein Signal für ein NH-Proton auftritt und das Integral einem Proton entspricht, muß der Ester praktisch nur in der angegebenen Chelatform (24) vorliegen.

Mit höher siedenden bzw. kristallinen, kernsubstituierten Anilinen konnten sodann eine Reihe von kristallinen α-Chlor-ß-aminocrotonsäureester gewonnen werden (Tabelle 2).

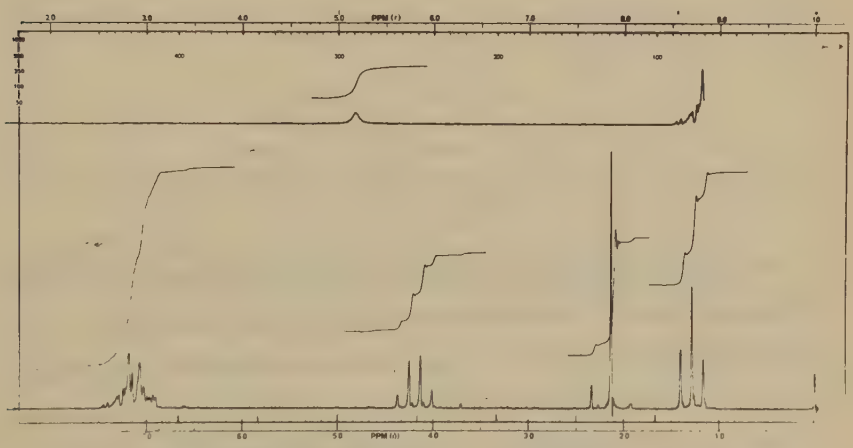
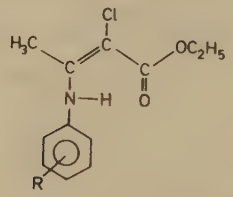


Abb. 16: NMR-Spektrum von α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureester (24) (in CCl_4)

Tabelle 2

Nr.	R	in ppm gegen TMS
25	p-OCH_3	10,65
26	p-CH_3	10,72
27	o-NH_2	10,05
28	p-OH	10,67
29	p-Cl	10,77
24	p-H	10,82
30	p-$COOC_2H_5$	10,95
31	p-NO_2	11,60



Beim Vergleich der einzelnen NMR-Spektren kann man eine Abhängigkeit der chemischen Verschiebung des NH-Protons von dem induktiven Effekt und der Mesomeriefähigkeit des paraständigen Substituenten feststellen. Während Substituenten 1. Ordnung zu höherem Feld verschieben, erscheint das NH-Signal bei Substituenten 2. Ordnung bei niedrigerem Feld.

Dieses erklärt sich durch die unterschiedliche Basizität des Stickstoffs, bedingt durch die Substituenten 1. bzw. 2. Ordnung. Das Stickstoffatom wird so zu einem schwächer oder stärkerem Donator in der Wasserstoffbrücke, und je stärker diese ist, desto weiter wird das NH-Signal zu niederem Feld verschoben.

Bei den Anilinabkömmlingen mit -I-Substitution wurde zur Reaktionsbeschleunigung die Umsetzung unter dem Einfluß einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure durchgeführt. Hierbei entstanden jedoch cis/trans-Isomere, wie Abb. 17 für α-Chlor-ß-nitroanilino-crotonsäureester als Beispiel zeigt.

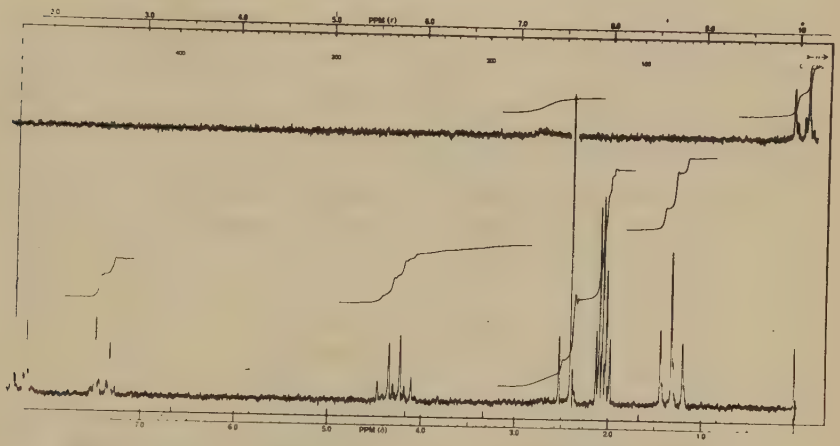
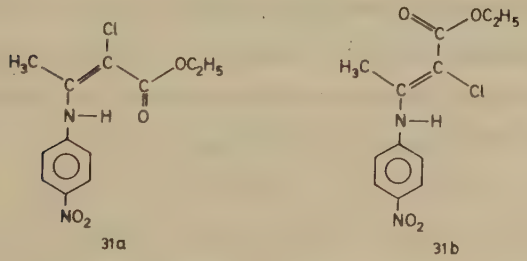


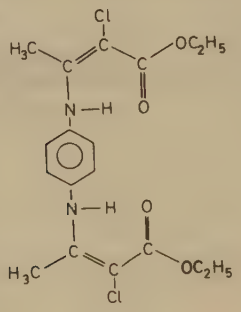
Abb. 17: NMR-Spektrum von α-Chlor-ß-nitroanilino-crotonsäureester (31) (in Hexadeuteroaceton)



Zu der Annahme, daß die beiden Formen vorliegen müssen, führen das Auftreten von zwei Quadrupletts und Tripletts mit unterschiedlicher Intensität für zwei chemisch verschiedene

Estergruppen, sowie zweier Singuletts, deren Gesamtintegrale drei Protonen für die CH_3-Gruppe entsprechen. Bei 11,60 ppm erscheint das NH-Proton von (31a). Das unchelatisierte NH-Proton von (31b) tritt in Form eines sehr flachen Peaks bei etwa 2,7 ppm auf.

p-Phenylendiamin ließ sich an beiden Aminogruppen kondensieren (32).



32

Mit Cyclohexylamin als einem Vertreter aliphatischer, primärer Amine konnte aus Chloracetessigester ebenfalls Wasser abgespalten werden (33). Jedoch wurde hier auch 5-10 Prozent Cyclohexylaminhydrochlorid isoliert. Das Rohprodukt wurde im Feinvakuum destilliert, wobei eine leichte Zersetzung eintrat. Die eindeutige Existenz von (33) wird durch das NMR-Spektrum (Abb.18) belegt.

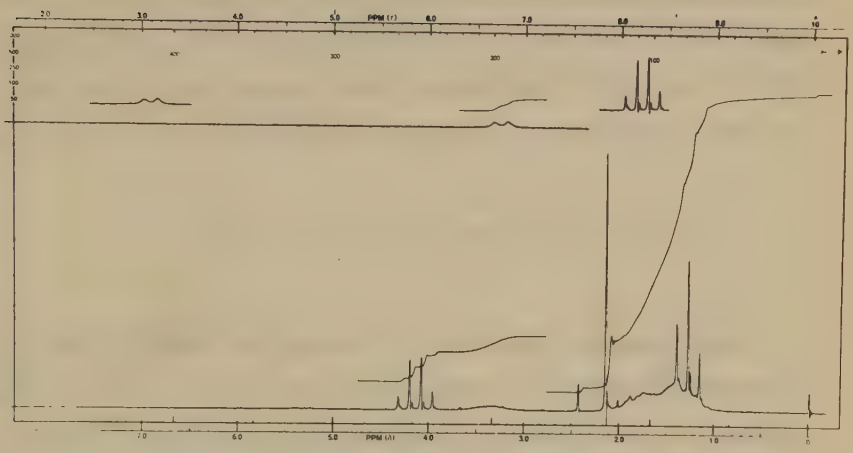
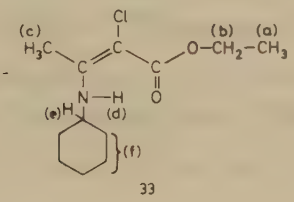


Abb. 18: NMR-Spektrum von α-Chlor-ß-cyclohexylamino-crotonsäureester (33) (in CCl_4)

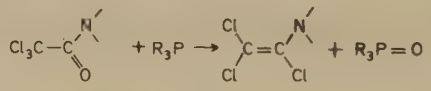


33

Während bei 1,27 und 4,13 ppm ein Triplett (a) bzw. ein Quadruplett (b) für die Äthylgruppe des Esters beobachtet werden können, liegt das Singulett für die Methylgruppe (c) bei 2,15 ppm. Das Ringproton (e) erscheint als flaches Multiplett bei 3,33 ppm und die übrigen Ringprotonen (f) ergeben zwischen 1 und 2 ppm ein breites, unaufgelöstes Signal. Das NH-Proton (d) koppelt mit dem Proton (e), wodurch es zu einem Dublett bei 9,17 ppm kommt.

Statt wie mit sekundären Aminen unter Amidspaltung reagiert α-Chloracetessigester mit primären Aminen also zu ß-chlorierten Enaminen, einer Substanzklasse, von der es

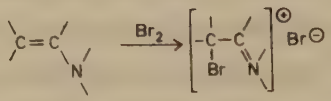
bisher nur wenige Vertreter gibt und die recht wenig untersucht ist. So konnten Speziale und Freeman[24] aus N,N-disubstituierten Trichloracetamiden und Trialkylphosphiten oder tertiären Phophinen 1,2,2-Trichlorvinylamine (34) darstellen.



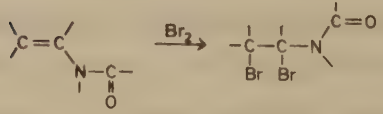
34

Diese Reaktion läßt sich in begrenztem Umfang auf Dichloracetamide ausdehnen[25]. Mit Monochloracetamiden kommt es zur Bildung von Phosphoniumsalzen. Parham und Potaski[26] erhielten Trichlorvinylamine aus sekundären Aminen und Phenyltrichlormethyl-quecksilber. Die Bromierung eines Enamidsystems mittels Trimethylphenylammoniumperbromid zu ß-Bromenamiden beschreiben Heng Suen und Kagan[27] an zwei Beispielen.

Während Enamine mit Brom unter Bildung von ß-Bromimoniumsalzen (35) reagieren[28], addieren Enamide Brom an die Doppelbindung unter Bildung von empfindlichen 1,2-Dibromverbindungen (36) [29]:



35

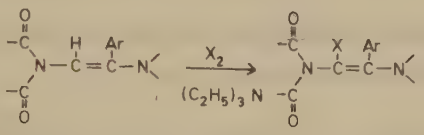


36

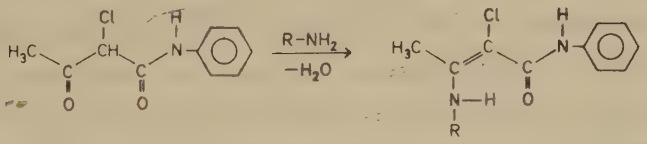
---

24) A.J.Speziale, R.C.Freeman, J.Amer.chem.Soc. 82, 903 (1960)
25) A.J.Speziale, L.R.Smith, J.Amer.chem.Soc. 84, 1868 (1962)
26) W.E.Parham, J.R.Potaski, Tetrahedron Letters (London) 1966, 2311
27) Y.Heng Suen, H.B.Kagan, Bull.Soc.chim.France 1965, 1460
28) R.L.Pederson et al. J.Amer.chem.Soc. 79, 1115 (1957)
29) H.Böhme, G.Berg, Chem.Ber. 99, 2127 (1966)

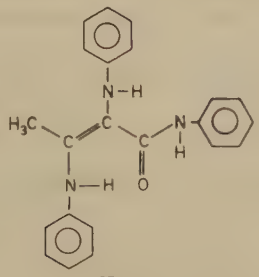
Paul et al.[30] schließlich gelang es, 1-Diäthylamino-2-phthalimido-1-aryläthene also "Enaminamide" in 2-Stellung zu chlorieren und bromieren:



Für die Bildung von ß-Chlorenaminsystemen aus Chlorcarbonylverbindungen und Aminen wurde erst nach Abschluß der Arbeit eine einzige Literaturstelle entdeckt, in der Bülow[31] von der Reaktion des α-Chloracetessigsäureanilids mit primären Aminen berichtet. Er erhielt mit Ammoniak und Methylamin zwei stabile und mit n-Butylamin ein sehr instabiles ß-chloriertes Enamin:



Mit Anilin bekam er jedoch nicht das dem Ester analoge Enamin, sondern das disubstituierte Produkt α,ß-Dianilinocrotonsäureanilid (37).



37

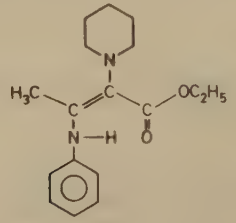
30) L.Paul, Chem.Ber. 100, 1087 (1967)
31) C.Bülow, E.King, Liebigs Ann.Chem. 439, 211 (1924)

Da die Chlorenamine sehr leicht und in ausgezeichneten Ausbeuten auf diesem Wege zugänglich waren, sollten ihre chemischen Eigenschaften etwas näher untersucht werden.

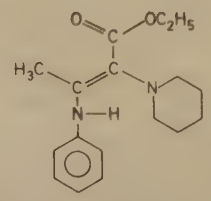
III. Nucleophile Substitution des Chloratoms in α-Chlor-ß-amino-crotonsäureäthylester

1. Substitution durch sekundäre Amine und Anilin

Als erstes versuchte ich das Chloratom durch Piperidin zu ersetzen. Beim Erhitzen von α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureester mit überschüssigem Piperidin in Toluol unter Rückfluß schieden sich nach 5-6 Stunden nur etwa zwanzig Prozent der berechneten Menge Aminhydrochlorid ab. Daher wurde in einem neuen Versuch ohne Lösungsmittel und mit etwa fünffachem Überschuß an Piperidin unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten konnte nahezu die theoretische Menge Hydrochlorid abgesaugt werden. Es wurde das überschüssige Amin entfernt und das verbleibende hochviskose Öl im Feinvakuum destilliert. Die Verbrennungsanalyse ergab eine empirische Summenformel für das gewünschte Diaminoäthen (38), das nach dem NMR-Spektrum (Abb.19) in den beiden Formen (38a) und (38b) vorliegt.



38a



38b

Wie aus Abb.19 hervorgeht, liegen bei 8,53 ppm und 10,87 ppm zwei NH-Signale unterschiedlicher Intensität. Mit gleichen Intensitätsverhältnissen treten bei 2,17 und 2,30 ppm zwei Peaks für die Methylgruppe in (38a) und (38b) auf. Auch die Multipletts für die Äthylestergruppe sind doppelt vorhanden. Geht man davon aus, daß das NH-Proton in (38a) eine stärkere Wasserstoffbrücke ausbildet als in (38b) und dadurch weiter zu niedrigerem Feld verschoben wird, so kann aus den Integralen der Gehalt an (38a) mit etwa siebzig Prozent bestimmt werden.

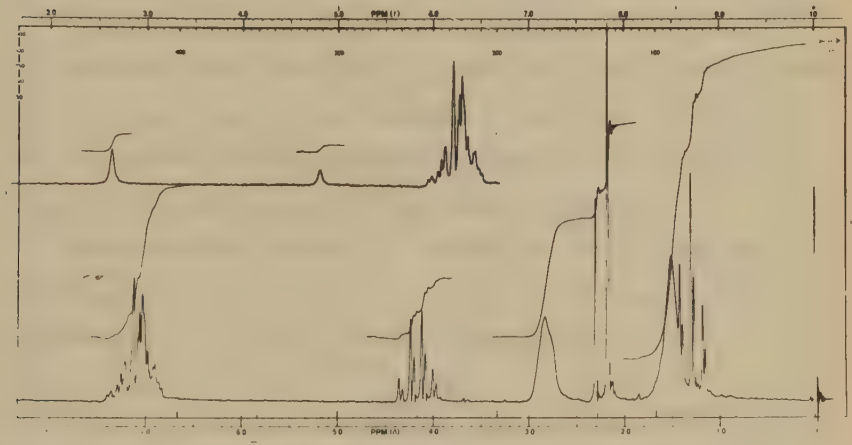
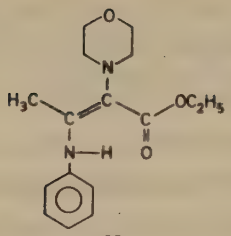


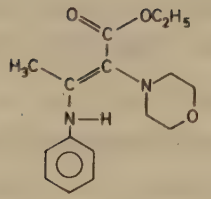
Abb. 19: NMR-Spektrum von α-Piperidino-ß-anilino-crotonsäureäthylester (38) (in CCl_4)

Daß es sich wirklich um zwei Isomere und nicht um zwei Konformere bezüglich der Wasserstoffbrücke handelt, konnte durch qualitative dünnschichtchromatographische Trennung nachgewiesen werden.

Die analoge Umsetzung ließ sich auch mit dem wesentlich weniger basischen Morpholin zu (39a) und (39b) durchführen.

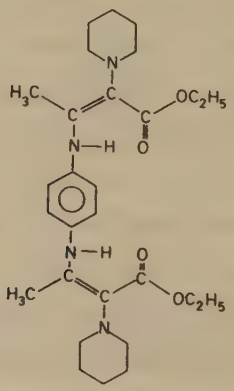


39a



39b

In gleicher Weise wie der α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureester reagierte auch der ß-Toluidinochlorcrotonester mit Piperidin (40) und Morpholin (41). Ja selbst (32) konnte in das Diaminoäthen (42) mit sehr guter Ausbeute überführt werden.



42

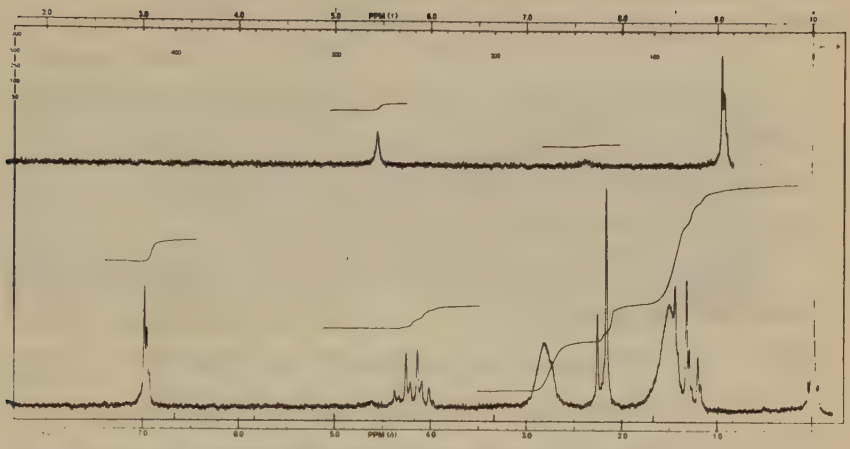
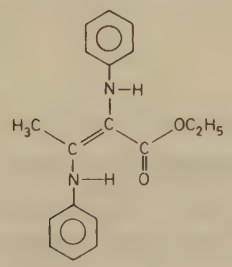


Abb. 20: NMR-Spektrum von (42) (in CCl_4)

Wie aus Abb.20 hervorgeht, liegen die Diaminoäthengruppen in (42) ebenfalls in cis/trans-Anordnung vor. Von den drei theoretisch möglichen Isomeren konnten aber nur zwei Formen dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden.

Mit überschüssigem Anilin konnte ich durch längeres Erhitzen in äthanolischer Lösung α,ß-Dianilino-crotonsäure-äthylester (43) in mäßiger Ausbeute erhalten.



43

Dieses Produkt entspricht in seiner Entstehung dem Bülow'schen α,ß-Dianilino-crotonsäure-anilid[31].

2. Darstellung von 3-Amino-2-methyl-chinolonen

Um die Ausbeute zu erhöhen, erhitzte ich anschließend ohne Lösungsmittel mit einer 5-6-fachen Menge Anilin unter Rückfluß. Nach Aufarbeiten erhielt ich jedoch nicht (43), sondern ein Produkt, das im NMR-Spektrum (Abb.21) keine Signale für die Äthylestergruppe zeigte.

Es enthielt neben einem Multiplett für neun aromatische Protonen und einem Singulett für eine CH_3-Gruppe im Offset zwei flache NH-Signale bei 8,90 und 10,47 ppm.

Im IR-Spektrum (Abb.22) liegt bei 2,98 μ (3356 cm^{-1}) eine sich unsymmetrisch verbreiternde NH-Valenzbande. Bei 6,25 μ (1600 cm^{-1}), 6,34 μ (1577 cm^{-1}) und bei 6,66 μ (1502 cm^{-1}) erscheinen die Aromatenbanden. Außerdem besitzt

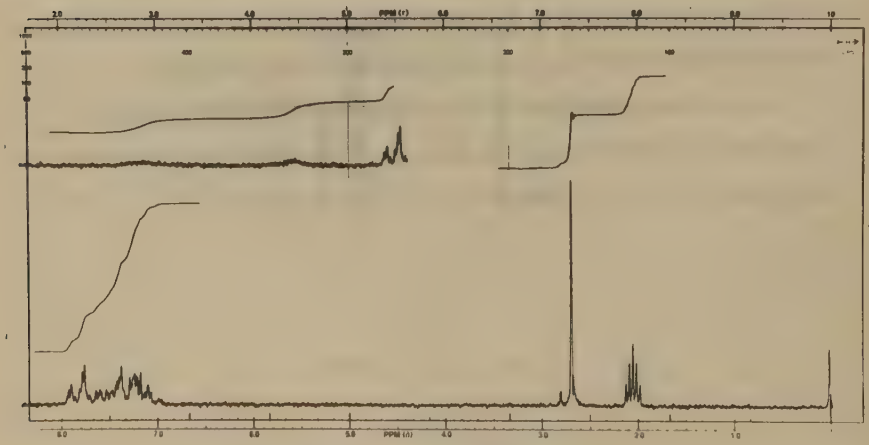


Abb. 21: NMR-Spektrum von 3-Anilino-2-methyl-chinolon (44) (in Hexadeuteroaceton)

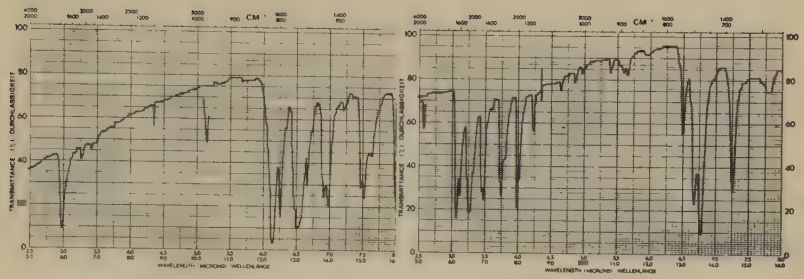
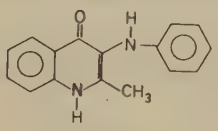


Abb. 22: IR-Spektrum von 3-Anilino-2-methyl-chinolon (44) (in KBr)

das Spektrum noch zwei sehr intensive Banden bei 6,14 µ (1629 cm^{-1}) und bei 6,53 µ (1531 cm^{-1}), die als Amidbanden I und II gedeutet werden können.

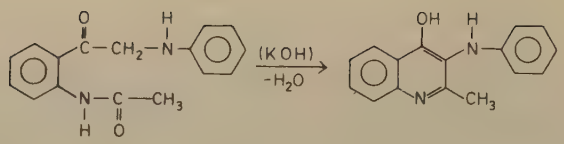
In Zusammenhang mit der Verbrennungsanalyse, die eine Bruttoformel von $C_{16}H_{14}N_2O$ verlangt, sollte das Vorliegen des vinylogen Säureamids 3-Anilino-2-methyl-chinolon (44) angenommen werden.



44

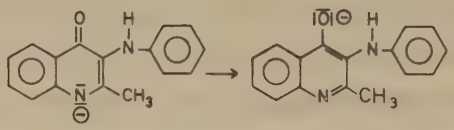
Eine Substanz mit der tautomeren Struktur (44a) beschrieben bereits Diesbach, Schürch und Cavin[32] mit einem Schmelzpunkt von 302° C. Meine isolierte Substanz schmilzt jedoch schon bei 217° C. Diesbach gewann sein 4-Hydroxychinolinderivat durch Kondensation aus dem substituierten o-Aminoacetophenon (45) unter alkalischen Bedingungen:

32) H.Diesbach, A.Schürch, G.Cavin, Helv.chim.Acta 31, 716 (1948)

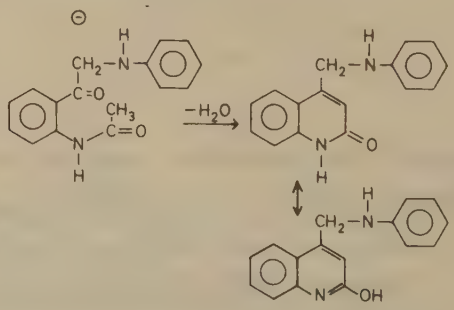


45 44

Er gibt außer einer CH-Analyse keine weiteren Strukturbeweise an. Eine von ihm durchgeführte Schotten-Baumann-Reaktion am Sauerstoffatom kann nicht als Beweis für die Hydroxylform (44a) angesehen werden, da sich das Anion von (44) sofort zu einem Phenolation stabilisieren wird:

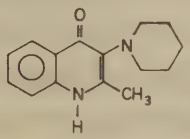


Bei einer genauen Beobachtung der obigen Reaktion fällt jedoch noch eine zweite Kondensationsmöglichkeit auf. Es könnte auch die CH_3-Gruppe des Acetamids mit der Ketogruppe der Acetophenonanordnung reagieren, wobei ein 2-Hydroxychinolin bzw. Chinolon-2 entstehen würde:

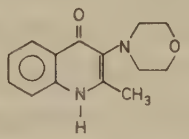


Da diese Verbindung in der Literatur noch nicht beschrieben ist, bedarf eine endgültige Klärung dieses Problems noch einer genaueren Prüfung.

Zwei zu (44) analoge Produkte konnten, wenn auch nur mit 1-2-prozentiger Ausbeute aus den Destillationsrückständen von (38) und (39) gewonnen werden. Ihre Bruttoformel war um C_2H_5OH gegenüber (38) bzw. (39) ärmer. Es hatte also wieder ein Ringschluß unter Alkoholabspaltung stattgefunden, wobei die noch unbekannten 3-Amino-chinolone (46) und (47) entstanden waren.



46



47

Im NMR-Spektrum von (47) (Abb.23) überlagern sich teilweise die Eigenpeaks des Lösungsmittels Hexadeuterodimethylsulfoxid mit einem Multiplett der Morpholinprotonen (3,30 ppm) und dem Singulett für die Methylgruppe (2,47 ppm). Ein günstigeres Lösungsmittel stand leider nicht zur Verfügung. Entscheidend ist jedoch das Fehlen der Äthylprotonen des Esters. Das NH-Proton erscheint bei 11,12 ppm.

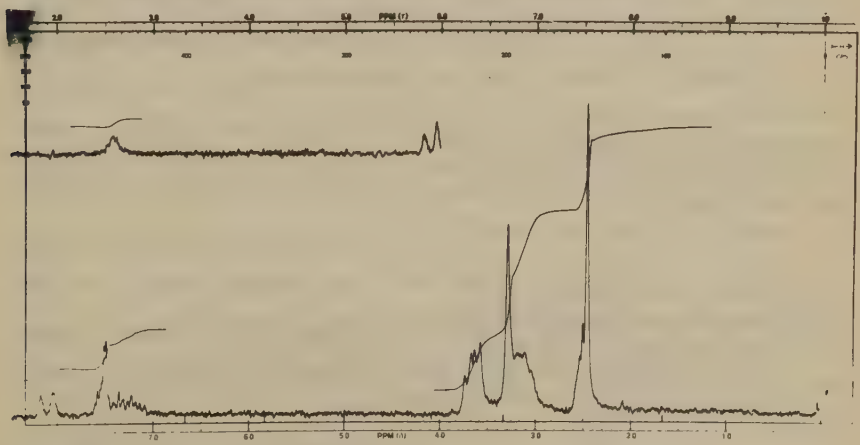


Abb. 23: NMR-Spektrum von 3-Morpholino-2-methyl-chinolon (47) (in Hexadeuterodimethylsulfoxid)

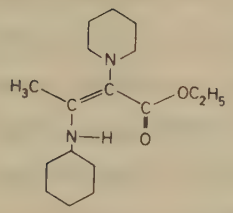
Solche Cyclisierungen von ß-Anilinocrotonsäureestern hat zum ersten Mal A.von Beyer[33] durchgeführt. Jedoch gelang die Synthese nur durch mehrstündiges Erhitzen in konzentrierter Schwefelsäure. In der jüngeren Literatur dagegen werden auch Chinolonsynthesen durch Erhitzen von Anilinocrotonsäureestern in hoch siedenden Lösungsmitteln wie Diphenyläther[34] und Paraffin[35] beschrieben. Infolgedessen erhitzte ich (38) in Diphenyläther. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches fiel auf Zugabe von Äther das 3-Amino-chinolon (46) in sehr guter Ausbeute aus. Die bisher wenig bekannten 3-Amino-chinolone sollten so aus α-Amino-ß-phenylaminocrotonsäureestern allgemein zugänglich sein.

3. Umsetzung von α-Aminoacetessigsäureester mit primären Aminen

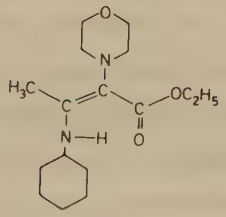
Da sich α-Chlor-ß-cyclohexylamino-crotonsäureester als thermisch labil erwiesen hatte, war es zweifelhaft, ob dieses Chlorenamin die Bedingungen der Diaminoäthensynthese ertragen würde. Um nun aber auch hier zu sauberen Diaminoäthenen zu gelangen, beschritt ich den umgekehrten Weg und kondensierte α-Aminoacetessigsäureester mit Cyclohexylamin, wobei die Diaminoäthene (48) und (49) mit guten Ausbeuten gewonnen werden konnten.

---

33) A.von Beyer, Ber.dtsch.chem.Ges. 20, 1767 (1887)
34) R.Golpalchari, S.P.Popli, N.Anand, M.L.Dhar, J.Sci.Research 13B, 15 (1954) (C.A.49, 3967h)
35) F.Sorm, L.Novotny, Chem.Listy 49 901 (1955) (C.A.49, 13245d)

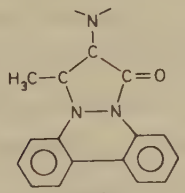


48



49

Auf Grund dieser Kondensation interessierte auch die Umsetzung mit Phenylhydrazin, um eventuell analog nach Knorr[36] zu Aminopyrazolonen zu gelangen. Eine ähnliche Reaktion wurde bereits von Etienne[20] beschrieben, indem die Kondensation und Cyclisierung von Aminoacetessigester mit N,N'-Dihydrobenzo(c)-cinnolin zu 3-Methyl-2-piperidino-1H-benzo(c)pyrazolo(1,2-a)-cinnolin (50) führte.



50

Überraschend erhielt ich bei der Umsetzung von α-Morpholino- und α-Piperidinoacetessigester mit Phenylhydrazin das gleiche Endprodukt. Auf Grund der Stickstoffanalyse mußten zwei Mol Phenylhydrazin mit dem Aminoacetessigester reagiert haben. Das IR-Spektrum zeigte keine Esterbande mehr. Die ermittelte empirische Summenformel ließ das Vorliegen von

36) L.Knorr, Ber.dtsch.chem.Ges. 16, 2597 (1883)

4-Benzoazo-3-methyl-1-phenylpyrazolon (23) zu. Diese Substanz wurde aus Chloracetessigester und Phenylhydrazin direkt hergestellt und ergab mit dem von mir isolierten Produkt keine Schmelzpunktsdepression. Es hatte sich also wie vermutet der Pyrazolonring gebildet, aber leider wurde das 4-ständige Amin durch ein weiteres Molekül Phenylhydrazin substituiert. Bei einem molaren Umsatz konnten nur schmierige Produkte erhalten werden.

Da das Chloratom im α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureester durch Amine substituiert werden konnte, sollte es auch durch andere nucleophile Agentien austauschbar sein. So untersuchte ich zunächst die Reaktion mit Mercaptanen.

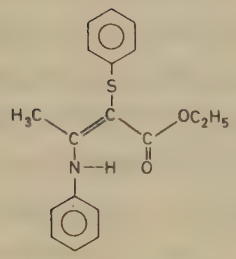
4. Chlorsubstitution durch Phenyl- und Phenyläthylmercaptan

Über Untersuchungen von Reaktionen des Chloracetessigesters mit Mercaptanen gibt es nur zwei Veröffentlichungen. Während Finger und Hemmeter[37] mit Thiophenolnatrium nur Diphenyldisulfid und Diacetylbernsteinsäurediäthylester erhielten, berichten Delisle und Schwalm[38] über die Isolierung des α-Phenylmercaptoacetessigesters, der jedoch sehr unbeständig ist und in die von Finger gefundenen Produkte übergeht. Als Existenzbeweis führen sie nur eine schlechte Elementaranalyse an.

α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureester reagierte dagegen mit Thiophenol in Äthanol und Triäthylamin als Base sehr glatt mit guter Ausbeute zum α-Phenylmercapto-ß-anilino-crotonsäureester (51).

---

37) H.Finger, O.Hemmeter, J.prakt.Chem. (2) 79, 449 (1909)
38) A.Delisle, A.Schwalm, Ber.dtsch.chem.Ges. 25, 2980 (1892)



51

Es ist eine schwach gelbe, gut kristallisierende Substanz. Wie das NMR-Spektrum (Abb.24) zeigt, gibt es bei 1,10 ppm und bei 4,13 ppm nur ein Triplett bzw. Quadruplett

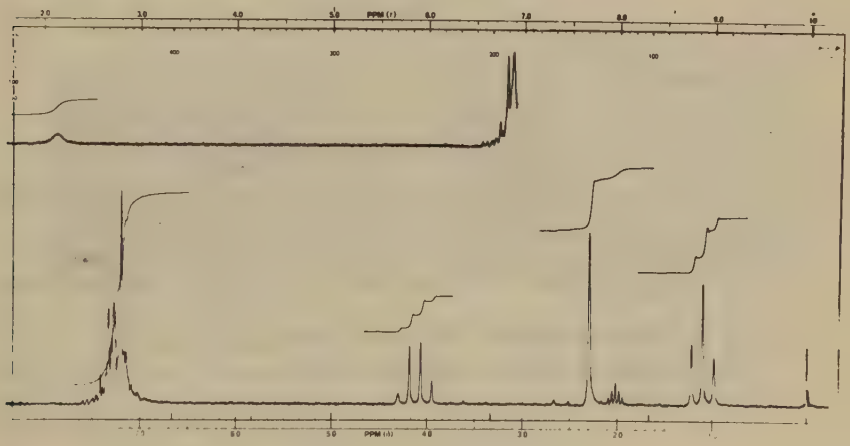


Abb. 24: NMR-Spektrum von α-Phenylmercapto-ß-anilinocrotonsäureäthylester (51) (in Hexadeuteroaceton)

für die Äthylestergruppe. Da auch nur ein CH_3-Signal bei 2,47 ppm und ein NH-Peak bei 12,05 ppm erscheinen, kann die Substanz nur in der Form (51) vorliegen.

Mit ß-Phenyläthylmercaptid reagierte der Chloranilinocrotonsäureester in benzolischer Lösung bereits in der Kälte

unter leichter Selbsterwärmung. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde ein dunkelbraunes, viskoses Öl erhalten, das sich bei der Destillation im Feinvakuum unter Alkoholabspaltung zersetzte. Äthanol wurde in der Kühlfalle isoliert. Aus dem Destillationsrückstand wurde ein farbloses Kristallisat gewonnen, das Stickstoff und Schwefel enthielt. Wie das IR-Spektrum (Abb.25) zeigt, treten bei 6,06 μ (1634 cm^{-1}) und 6,67μ(1500 cm^{-1}) wiederum zwei Banden auf, die auf das vinyloge Säureamid (52) schließen lassen, mit dessen Summenformel auch die Verbrennungsanalyse übereinstimmt.

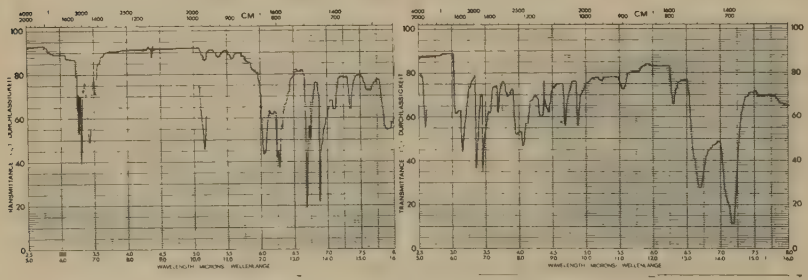
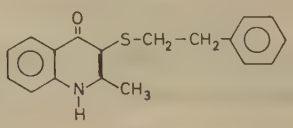


Abb. 25: IR-Spektrum von 3-Phenyläthylmercapto-2-methyl-chinolon (52) (in KBr)

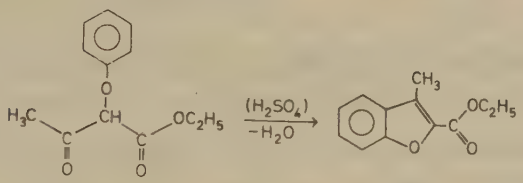


52

5. Substitution des Chloratoms durch Alkohol

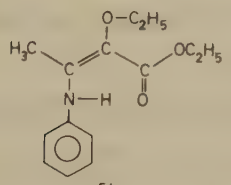
Nachdem mit Aminen und Mercaptanen nucleophile Substitutionen durchgeführt werden konnten, interessierte nun

das Reaktionsverhalten von Alkoholat und Phenolat. α-Chloracetessigester reagiert mit Natriumäthylat unter Spaltung zu Essigsäureäthylester und Äthoxyessigsäureäthylester[39]. Mit Natriumphenolat konnte dagegen Hantzsch[40] den α-Phenoxyacetessigester darstellen. Es handelt sich um eine recht instabile Verbindung, deren Existenz er durch Kondensation zum 3-Methyl-cumaroncarbonsäure-(2)-äthylester (53) nachweisen konnte.

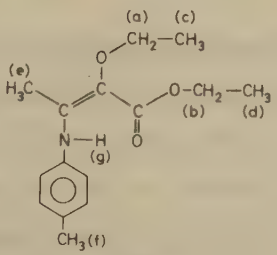


53

α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureester reagierte dagegen mit Natriumphenolat auch bei längerem Erhitzen unter Rückfluß in Äthylenglykoldimethyläther nicht. Selbst der Einsatz eines starken Überschusses an Phenolat führte nicht zum Erfolg. Mit dem nucleophileren Natriumäthylat konnten durch kurzes Erhitzen in Benzol die Enoläther (54) (55) in guten Ausbeuten gewonnen werden.



54



55

39) W.Mewes, Liebigs Ann.Chem. 245, 66 (1888)
40) A.Hantzsch, Ber.dtsch.chem.Ges. 19, 1292 (1886)

Das NMR-Spektrum (Abb.26) von (55) zeigt je ein Quadruplett bei 3,66 ppm für die CH_2-Gruppe (a) der Äthoxygruppe und bei 4,22 ppm für das der CH_2-Gruppe (b) des Esters. Die zugehörigen Tripletts der Methylgruppen liegen bei 1,23 ppm (c) bzw. 1,28 ppm (d) und überlagern sich. Die olefinische (e) und die aromatische (f) CH_3-Gruppe erscheinen bei 2,03 ppm bzw. 2,27 ppm. Das NH-Proton (g) tritt bei 9,92 ppm auf. Auf Grund dieser Verschiebung darf wieder eine chelatisierte Form angenommen werden.

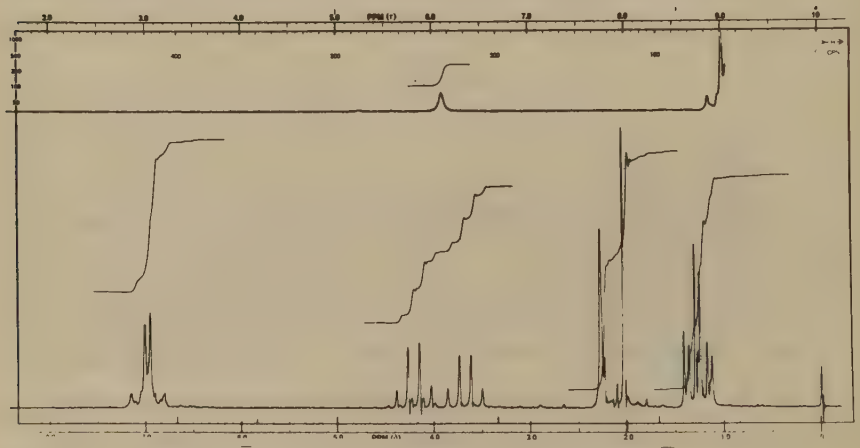


Abb. 26: NMR-Spektrum von α-Äthoxy-ß-toluidinocrotonsäureester (55) (in CCl_4)

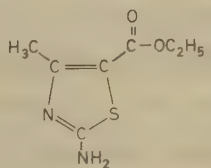
Es war also eine Substanzklasse entstanden, die Enamin- und Enolätherstruktur zugleich besitzt.

Wie alle oben beschriebenen Substitutionen mit Aminen und Alkohol zeigen, ist der nucleophile Angriffspunkt, der im Chloracetessigester am ß-Kohlenstoffatom liegt, durch die Enaminbildung auf das α-C-Atom übergegangen. Die relativ

leichte Substituierbarkeit dieses vinylogen Chloratoms muß wohl durch die erhöhte Beweglichkeit der π-Elektronen der C=C-Doppelbindung erklärt werden, da sie Bestandteil eines längeren, mesomeren Systems ist. Diese Mesomerie macht auch die relative Beständigkeit der Estergruppe gegenüber nucleophilen Agentien verständlich.

IV. Nucleophile Reaktionen am ß-C-Atom des α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureesters

Aber auch am ß-C-Atom des Chlorenamins können nach Substitution des Chloratoms Verdrängungsreaktionen stattfinden. So führte die Umsetzung des α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureesters mit Thioharnstoff nicht zum gewünschten Thiuroniumsalz, sondern ich erhielt das schon bekannte Aminothiazol (56), das Zürcher[41] aus Chloracetessigester und Thioharnstoff direkt herstellen konnte.

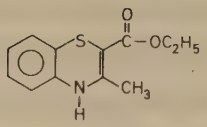


56

Völlig analog verlief die Reaktion von o-Aminothiophenol zu dem bekannten Benzothiazin (57), das ebenfalls direkt leichter erhältlich ist[42].

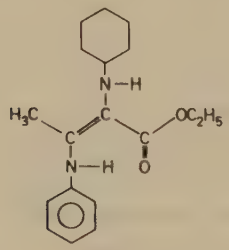
---

41) A.Zürcher, Liebigs Ann.Chem. 250, 81 (1888)
42) O.Unger, G.Graf, Ber.dtsch.chem.Ges. 30, 2396 (1897)

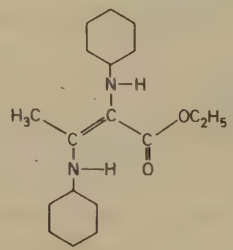


57

Erstaunlich war die Reaktion des Chlorenamins mit Cyclohexylamin. Während es mit sekundären Aminen zu gezielten Diaminoäthenen gekommen war, bekam ich jetzt unter teilweiser Zersetzung zwischen 85° C und 95° C bei 10^{-2} Torr zwei ineinander übergehende Fraktionen. Die erste Fraktion zeigt im NMR-Spektrum neben aromatischen Protonen auch Signale des Cyclohexylaminringes. In der zweiten Fraktion sind die Anilinprotonen fast zu Gunsten der Cyclohexylaminprotonen verschwunden. Es mußte sich also um ein Gemisch der Diaminoäthene (58) und (59) handeln.



58



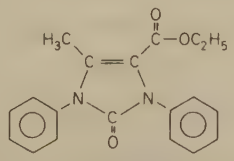
59

Beide Fraktionen zeigten nach dünnschichtchromatographischer Trennung auf Kieselgel GF_{254} (Fa. Merck) je zwei Flecken mit identischen RF-Werten, wenn auch unterschiedlicher Größe. Leider führte mehrfaches Destillieren nicht zu einer besseren Trennung, so daß auf eine weitergehende Identifizierung verzichtet wurde.

Um eventuell doch noch zu dem Diaminoäthen (59) zu gelangen, erhitzte ich α-Chlor-ß-cyclohexylamino-crotonsäureester mit Cyclohexylamin unter Rückfluß. Zwar konnte ich reichlich Cyclohexylaminhydrochlorid isolieren, aber leider zersetzte sich das verbleibende Öl bei der Destillation so stark, daß keine zufriedenstellende Analyse erhalten werden konnte.

V. Umsetzung von α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureester mit Phenylisocyanat

Zum Schluß sollte noch die Reaktionsfähigkeit des NH-Protons im Chlorenamin gegenüber Phenylisocyanat untersucht werden. Behrend[43] hatte aus ß-Aminocrotonsäureestern und Isocyanaten substituierte Uracile bekommen, wobei er auf die Isolierung der intermediär auftretenden Harnstoffe verzichtete. Bei der Reaktion des α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureesters mit Isocyanat sollte, wie die bisherigen Umsetzungen gezeigt haben, der entstehende Harnstoff das Chloratom substituieren und nicht die Estergruppe angreifen. So müßte mit Phenylisocyanat das noch unbekannte Diphenylimidazolon (60) entstehen.



60

43) R.Behrend, F.C.Meyer, Y.Buchholz, Liebigs Ann.Chem. 314, 200 (1901)

Tatsächlich konnte nach mehrstündigem Erhitzen von α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureester mit einer molaren Menge Phenylisocyanat das gewünschte 1,3-Diphenyl-4-äthoxycarbonyl-5-methyl-imidazolon-(2) (60) mit fast 50-prozentiger Ausbeute erhalten werden.

Das NMR-Spektrum (Abb.27) von (60) zeigt das Triplett und Quadruplett des Äthylesters bei 1,27 bzw. 4,32 ppm. Das Methylsignal erscheint bei 2,18 ppm. Die Protonen des Phenylringes am N_1-Atom liegen bei 7,18 ppm und die des Ringes am N_2-Atom ergeben ein scharfes Singulett bei 7,58 ppm. Die Zuordnung der aromatischen Protonen erfolgt in der Annahme, daß der Phenylkern am N_2-Atom auf Grund der sterischen Behinderung durch die benachbarte Estergruppe aus der Ebene des Imidazolringes herausgedreht ist und alle Protonen somit chemisch äquivalent werden. Diese Hinderung kann an einem Kalottenmodell leicht studiert werden.

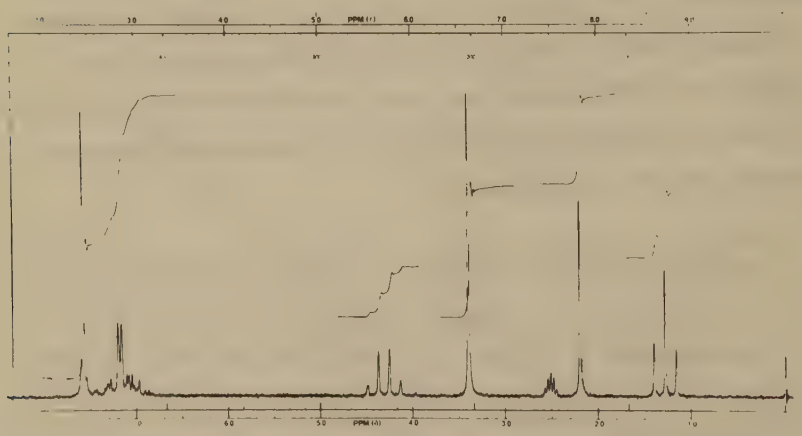
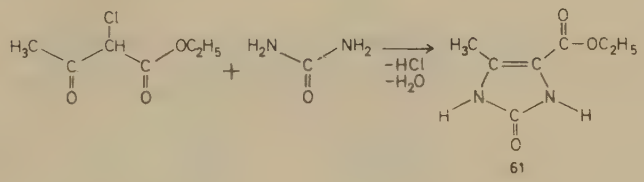


Abb. 27: NMR-Spektrum von 1,3-Diphenyl-4-äthoxycarbonyl-5-methyl-imidazolon (60) (in Hexadeuterodimethylsulfoxid)

Eine solche Synthese von substituierten Imidazolonen ist bisher in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Zwar konnte Behrend[44] durch Umsetzung von Chloracetessigester und Harnstoff direkt das unsubstituierte Imidazolon (61) in sehr geringer Ausbeute bekommen, aber die Reaktionszeit betrug etwa sechs Monate und die Methode versagte bei substituierten Harnstoffen.



61

VI. Umsetzung von 3-Chlor-acetylaceton mit primären Aminen

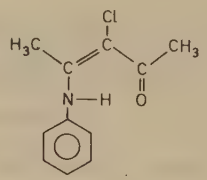
Nach dem Chloracetessigester interessierte nun das Reaktionsverhalten des 3-Chlor-acetylacetons[45] gegenüber primären Aminen. Chloracetylaceton liegt im Gegensatz zum untersuchten Ester fast völlig in der Enolform vor[46] und war bisher noch nicht mit Aminen umgesetzt worden.

So erhitzte ich zunächst molare Mengen Chloracetylaceton und Anilin in Benzol unter Rückfluß am Wasserabscheider. Schon nach etwa zwei Stunden ging kein Wasser mehr über. Nach Abdampfen des Benzols und Entfernen der letzten Reste an Ausgangsstoffen kristallisierte der Rückstand zu einer schwarzbraunen Kristallmasse, die im Exsikkator auf Ton getrocknet

---

44) R.Behrend, Liebigs Ann.Chem. 229, 16 (1885)
45) A.Combes, C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 111, 73
46) K.v.Auwers, Ber.dtsch.chem.Ges. 50, 950 (1917)

wurde. Anschließend wurde die Substanz in ätherischer Lösung zweimal über neutrales Aluminiumoxid filtriert. Nach vorsichtigem Eindampfen des Eluates blieben farblose Kristalle zurück, die bei 33° C schmolzen und sich sehr schnell wieder dunkelbraun färbten. Aus diesem Grund wurde auf eine Verbrennungsanalyse verzichtet. Das NMR-Spektrum (Abb.28) beweist jedoch eindeutig die Struktur (62):



62

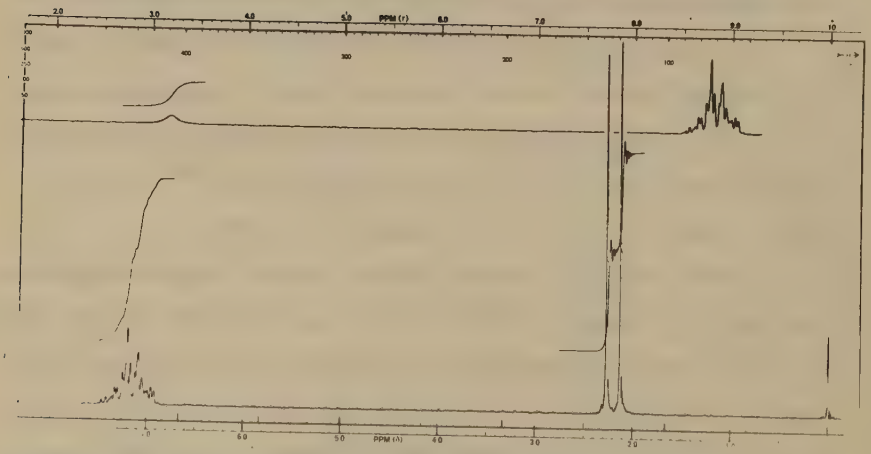


Abb. 28: NMR-Spektrum von 3-Chlor-4-anilino-penten-(3)-on-(2) (62) (in CCl_4)

Das Spektrum zeigt bei 2,13 ppm und 2,28 ppm je ein Singulett für die beiden Methylgruppen. Die aromatischen Protonen

liegen um 7,2 ppm und das NH-Signal erscheint bei 12,70 ppm. Da weitere Banden fehlen, muß die Substanz völlig in der chelatisierten cis-Form vorliegen.

Mit kernsubstituierten Anilinen und Cyclohexylamin gelang dann die Darstellung von stabilen Chlorenaminen (s. Tabelle 3).

Tabelle 3

Nr.	R	in ppm gegen TMS
63	Cyclohexyl	11,42
64	p-OCH_3	12,50
65	p-CH_3	12,59
62	p-H	12,70
66	p-$COOC_2H_5$	12,88
67	p-NO_2	13,90

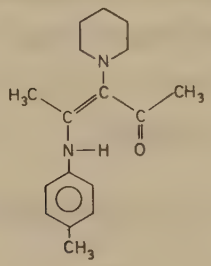
Auch hier ist wiederum eine klare Abhängigkeit der Verschiebung des NH-Protons von dem induktiven Effekt und Mesomeriefähigkeit des Substituenten in p-Stellung zu erkennen. Auf Grund der rasch verlaufenden Kondensationen wurde auf eine Säurekatalyse verzichtet. Somit konnten alle ß-chlorierten Enamine (62-67) in der cis-Form isoliert werden.

VII. Nucleophile Reaktionen an 3-Chlor-4-arylamino-penten-(3)-on-(

1. Substitution des Chloratoms durch sekundäres Amin

Auch bei diesen ß-chlorierten Enaminen interessierte die Substituierbarkeit des Chloratoms. Durch Kochen von 3-Chlor-4-toluidino-penten-(3)-on-(2) (65) mit überschüssigem Piperidin

unter Rückfluß ohne Lösungsmittel konnte ich in völliger Analogie zu dem Chlorenamin des Chloracetessigesters das neue Diaminoäthen (68) mit hoher Ausbeute gewinnen.



68

Es hatte also wieder eine glatte Substitution des Chloratoms ohne Angriff am Carbonylkohlenstoff stattgefunden.

Das NMR-Spektrum (Abb.29) von (68) zeigt bei 2,03 ppm, 2,08 ppm und 2,30 ppm drei Singuletts für die drei Methylgruppen. Die Protonen des Piperidinringes erscheinen als

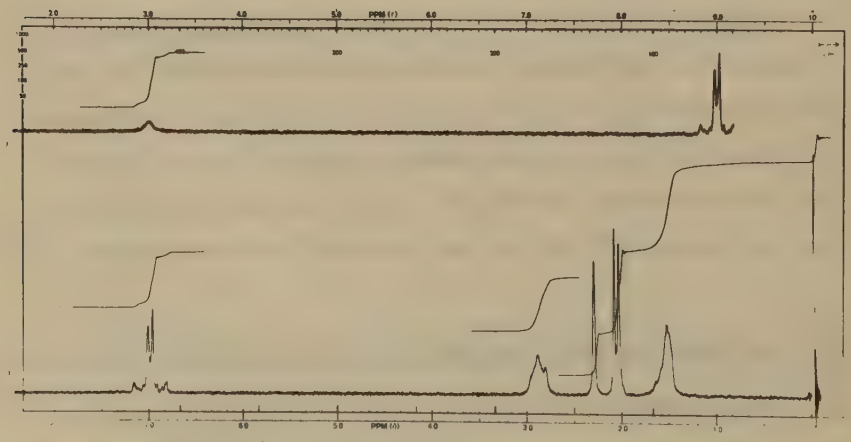


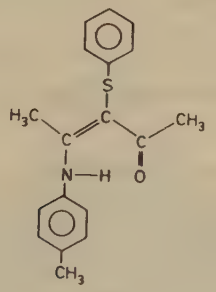
Abb. 29: NMR-Spektrum von 3-Piperidino-4-toluidino-penten-(3)-on-(2) (68) (in CCl_4)

ein unaufgelöstes Multiplett bei 1,53 ppm und bei etwa 2,90 ppm. Das Signal für das NH-Proton liegt bei 13,00 ppm und die aromatischen Protonen ergeben ein A_2B_2-Multiplett bei 7,00 ppm. Wie aus dem Spektrum hervorgeht liegt (68) nur in der cis-Form vor.

2. Reaktion mit Thiophenol

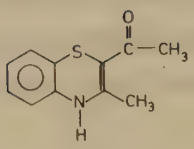
Der Thiophenoläther (69) konnte bereits durch kurzes Erhitzen von (65) mit Thiophenol in Äthanol unter dem Einfluß von Triäthylamin gewonnen werden.

Er stellt ein äußerst zähflüssiges Öl dar, das nach längerem Stehen kristallin wird. Auch (69) liegt nur in der cis-Form vor.



69

In den Chlorenaminen des Acetylacetons liegt der zweite nucleophile Angriffspunkt ebenfalls am C_4-Atom und nicht am C_2-Atom, wie die Reaktion mit o-Aminothiophenol zeigte. Es entstand so unter Verdrängung des Amins das noch nicht beschriebene Benzothiazin (70), das aus Chloracetylaceton und Aminothiophenol auch direkt erhältlich war.



70

Abschließend interessierte bei Chloracetylaceton noch die Säurefunktion. Da bei der Bildung der ß-chlorierten Enamine keine intermediär auftretenden Salze beobachtet werden konnten, setzte ich auch hier, wie beim Chloracetessigester, das sperrige t-Butylamin ein. Auf Zugabe des Amins in eine eisgekühlte ätherische Lösung von Chloracetylaceton fiel sofort ein farbloses Kristallisat aus, das abgesaugt und mehrmals mit absolut trockenem Äther gewaschen wurde. Ein rasch aufgenommenes IR-Spektrum (Abb.30) in Nujol zeigt im Bereich von 3,75-4,00 μ (2700-2500 cm^{-1}) und von 4,5-5,0 μ (2200-2000 cm^{-1}) NH_3^+-Kombinationsschwingungen. Die asymmetrische

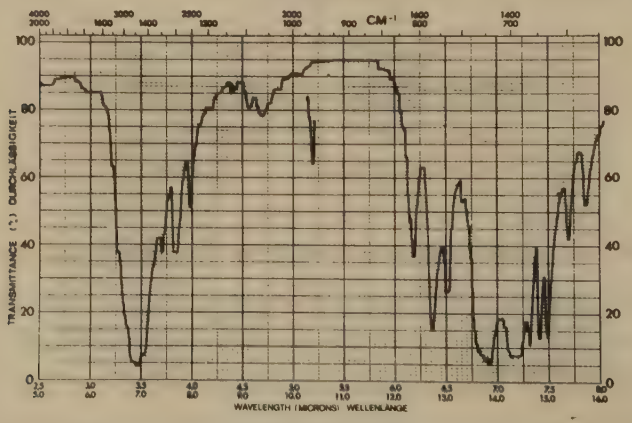
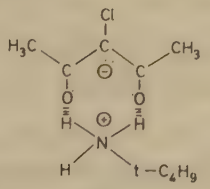


Abb. 30: IR-Spektrum des t-Butylaminsalzes von 3-Chloracetylaceton (71) (in Nujol)

und symmetrische $-NH_3^+$-Deformationsschwingungen liegen bei 6,31 μ (1585 cm^{-1}) und bei 6,63 μ (1508 cm^{-1}). Bei 6,15 μ (1626 cm^{-1}) liegt eine Bande, die für eine mesomere C=C-Doppelbindung charakteristisch ist. Die Bande bei 6,46 μ (1548 cm^{-1}) kann auf eine stark mesomere C=O-Schwingung zurückgeführt werden, wie sie auch von den entsprechenden Chelaten der Übergangsmetalle gezeigt wird.

Es muß sich also bei der isolierten Substanz um das Aminsalz (71) handeln. Es war sehr instabil und begann schon nach wenigen Minuten in die relativ flüchtigen Ausgangsstoffe zu zerfallen. Daher mußte auf eine Verbrennungsanalyse verzichtet werden. Ich konnte aber durch Lösen des Salzes in 1n-Essigsäure das Amin durch Ausfällen mit Natriumtetraphenylborat quantitativ bestimmen.

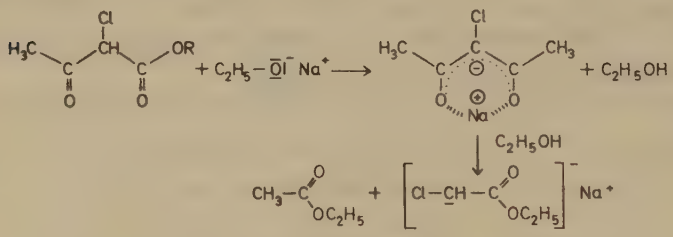


71

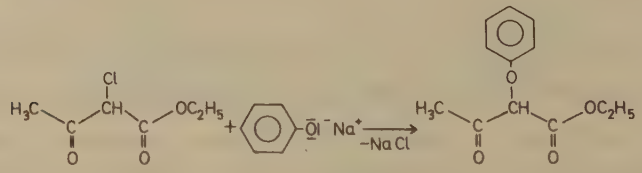
VIII. Diskussion eines Reaktionsmechanismus der Chlorenaminbildung

Wie vermutet reagierten α-Chloracetessigester und 3-Chloracetylaceton mit Aminen primär unter Salzbildung. Als Endprodukte wurden mit primären Aminen Enamine erhalten. Mit sekundären Aminen trat Amidspaltung ein. Beim α-Chloracetessigester entstanden mit sekundären Aminen α-Aminoacetessigsäureester in einer Nebenreaktion.

Nimmt man nun ein Salz als Ausgangsprodukt für weitere Reaktionsstufen an, so bedingt das den nucleophilen Angriff an dem mesomeren Anion (16). Daß eine solche Reaktion als möglich angenommen werden darf, zeigt die Umsetzung von α-Chloracetessigester mit Natriumalkoholat. Hier sollte sich ähnlich dem Acetessigester in erster Stufe das Natriumsalz des Esters und Alkohol bilden. Wenn nun als Endprodukt bei einem molaren Umsatz Essigsäureäthylester und Chloressigsäureester entstehen, so weist das auf den nucleophilen Angriff des Alkohols am Carbonylkohlenstoff des Anions hin. Man kann also folgenden Mechanismus formulieren:



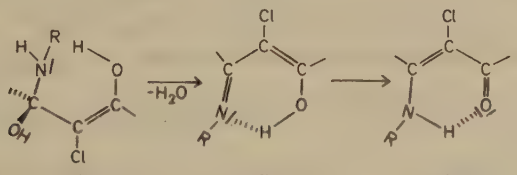
Anders dagegen verhält sich Natriumphenolat. Hier ist Phenol die stärkere Säure und es kommt nicht zur Estersalzbildung. Folglich kann jetzt ein nucleophiler Angriff am Chlorkohlenstoff unter Bildung von α-Phenoxyacetessigester erfolgen:



Weiterhin war es mir möglich durch kurzes Erhitzen des Kupferchelates von Chloracetessigester[47] mit einer äquivalenten Menge Piperidin in Benzol unter Rückfluß nach Abdampfen des Benzols und Extraktion des verbleibenden, schlammigen Rückstandes mit Äther, N-Acetyl-piperidin in guter Ausbeute zu isolieren. Auch dieses dürfte auf die nucleophile Angreifbarkeit des Anions hinweisen.

Kann der Mechanismus der Chlorenaminbildung bis hier als wahrscheinlich angesehen werden, so kann ich über die weiteren Reaktionsstufen lediglich Vermutungen äußern, mit deren Hilfe eine Deutung für das unterschiedliche Verhalten sekundärer und primärer Amine gesucht, und eine Erklärung für die fast ausschließliche Bildung der Chlorenamine in der cis-Form gefunden werden kann.

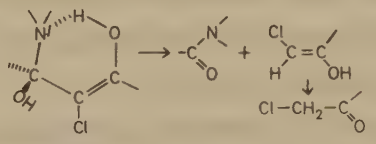
Geht man von dem bereits einleitend formulierten Zwischenprodukt (15b) (R'=Chlor) aus, so kann hieraus leicht beim primären Amin ein Molekül Wasser abgespalten werden unter Entstehen der Schiff'schen Base (15c), die sich tautomer in das endgültige Enamin (15d) umlagert.



15 b 15 c 15 d

47) W.Wislicenus, Ber.dtsch.chem.Ges. 35, 542 (1902)

Beim Angriff eines sekundären Amins befindet sich in (15b) kein Proton mehr am Stickstoff. Es kommt nicht zur Ausbildung einer Schiff'schen Base, sondern das System stabilisiert sich unter Amidspaltung.



15b

Auf diese Weise wäre also die Chlorenaminbildung und Amidspaltung möglich. Da die Aminsalze in Lösung in einem Gleichgewicht vorliegen, müssen die anderen beobachteten Reaktionen als kinetische Konkurrenzreaktionen betrachtet werden.

IX. Zusammenfassung

Aus sauren Malonestern und α-substituierten ß-Ketoestern konnten mit Aminen Salze dargestellt werden, deren Struktur mit Hilfe der IR-Spektroskopie aufzuklären versucht wurde. Aus den Salzen der ß-Ketoester entstanden je nach Einfluß des α-ständigen Substituenten Enamine oder es trat Amidspaltung ein.

Um die Rolle der Salze bei diesen Reaktionsarten etwas genauer studieren zu können, wurden die Untersuchungen an 2-Chlor-1,3-dicarbonyl-verbindungen fortgesetzt.

So konnten durch Kondensation von primären aliphatischen und aromatischen Aminen mit α-Chloracetessigester und 3-Chloracetylaceton ß-chlorierte Enamine dargestellt werden. Diese Enamine liegen, wenn ohne Säurekatalyse kondensiert worden war, praktisch ausschließlich in der cis-Form vor.

Die α-Chlor-ß-arylamino-crotonsäureester ließen sich durch nucleophile Substitution des Chloratoms in Diaminoäthene überführen. Als Nebenprodukte konnten 3-Amino-2-methyl-chinolone isoliert werden. Durch Erhitzen eines Diaminoäthens in Diphenyläther konnte das Chinolonderivat als Hauptprodukt gewonnen werden. Durch Kondensation von α-Piperidino- und α-Morpholinoacetessigester mit Cyclohexylamin wurden ebenfalls Diaminoäthene erhalten. Bei der Umsetzung von α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureester mit Anilin entstanden je nach Bedingung α,ß-Dianilino-crotonsäureester oder 3-Anilino-2-methyl-chinolon.

Das Chloratom ließ sich weiterhin sowohl durch Alkoholat als auch durch Thiophenolat austauschen. Mit Natriumphenyläthylmercaptid entstand 3-Phenyläthylthio-2-methyl-chinolon.

Mit Phenylisocyanat reagierte α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureester zu einem bisher nicht bekannten substituierten Imidazolon.

In 3-Chlor-4-arylamino-penten-(3)-on-(2) ließ sich das Chloratom ebenfalls durch sekundäres Amin und Thiophenol substituieren.

Da von den untersuchten 2-Chlor-1,3-dicarbonylverbindungen ebenfalls Salze isoliert werden konnten, wird ein Mechanismus für die Bildung der Chlorenamine über eine salzartige Zwischenstufe zur Diskussion gestellt.

B. Praktischer Teil

Umsetzung von α-Chloracetessigester mit Piperidin

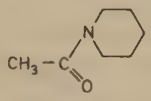
Zu einer Lösung von 16,46 g (0,1 Mol) α-Chloracetessigester in 100 ml getrocknetem Benzol wurden langsam unter Rühren 34,06 g (0,4 Mol) Piperidin getropft. Die Mischung erwärmte sich und wurde über Nacht stehengelassen. Es wurde vom abgeschiedenen Piperidinhydrochlorid abgesaugt (11,6 g = 95 % d.Th.) und Benzol am Umlaufverdampfer entfernt. Das verbleibende Öl wurde mit Petroläther versetzt und nochmals geringe Mengen Hydrochlorid entfernt. Die Petrolätherlösung wurde eingeengt und der Rückstand an einer Ringspaltkolonne bei einem Rücklaufverhältnis von 100:1 im Wasserstrahlvakuum fraktioniert.

a) 1. Hauptfraktion: $Sdp._{18}$ 110-112° C (8,2 g = 64 % d.Th.)

b) 2. Hauptfraktion: $Sdp._{18}$ 118-121° C (11,5 g = 67 % d.Th.)

c) 3. Hauptfraktion: $Sdp._{18}$ 130-132° C (6,2 g = 29 % d.Th.)

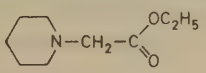
Analyse von a) berechnet auf N-Acetylpiperidin:



$C_7H_{13}NO$ (127,18)

Ber.:	C 66,10	H 10,30	N 11,01
Gef.:	C 66,32	H 10,01	N 10,87

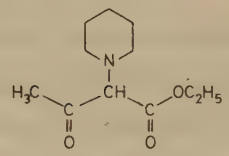
Analyse von b) berechnet auf Piperidinoessigsäureäthylester:



$C_9H_{17}NO_2$ (171,23)

Ber.:	C 63,13	H 10,00	N 8,18
Gef.:	C 62,96	H 9,99	N 7,89

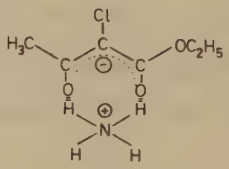
Analyse von c) berechnet auf α-Piperidinoacetessigsäure-äthylester:



$C_{11}H_{19}NO_3$ (213,27)

Ber.:	C 61,94	H 8,98	N 6,57
Gef.:	C 62,16	H 9,03	N 6,82

Ammoniumsalz des α-Chlor-acetessigsäureäthylesters (19)



In eine gekühlte Lösung von 8,23 g (0,05 Mol) α-Chlor-acetessigester in 50 ml absolutem Äther wurde langsam unter Rühren ein trockener Ammoniakstrom eingeleitet. Nach etwa fünf Minuten war die Reaktionsmischung zu einem halbfesten Brei farbloser, flockiger Kristalle erstarrt. Das Produkt wurde auf einer Nutsche abgesaugt und mehrmals mit gekühltem Äther gewaschen. Das Kristallisat ist äußerst unbeständig und zerfällt schon nach wenigen Minuten wieder in die Ausgangsprodukte.

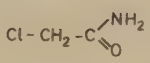
Eine Probe des Salzes wurde etwa eine Minute im Vakuum getrocknet und dann zur Ammoniakbestimmung in 50 ml 1n-Essigsäure gelöst. Zu dieser Lösung wurden unter stetigem Rühren 25 ml einer 5-prozentigen, wäßrigen Kalignostlösung getropft. Der entstandene Niederschlag blieb zwei Stunden stehen und wurde anschließend auf einer Glasfritte (G4) gesammelt, mehrmals mit wenig Wasser gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz im Exsikkator getrocknet.

Eingewogene Substanzmenge: 364,7 mg Salz

Berechnete Menge an Ammoniumtetraphenylborat: 677,7 mg

Gefundene Menge an Ammoniumtetraphenylborat: 689,2 mg

Darstellung von Chloracetamid aus α-Chlor-acetessigsäure-äthylester (20)



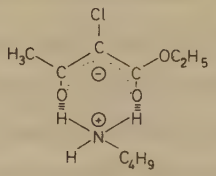
Durch eine siedende Lösung von 16,46 g (0,1 Mol) α-Chloracetessigester in 100 ml Äthanol wurde 30 Minuten lang unter Rühren ein trockener Ammoniakgasstrom geleitet. Nach Abkühlen wird die trübe Lösung filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 50 ml Wasser extrahiert und die wäßrige Lösung erneut im Vakuum eingeengt. Die sich abscheidenden Kristalle wurden abgesaugt und aus wenig Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 119° C Ausbeute: 6,8 g (73,1 % d.Th.)

C_2H_4ClNO (93,52)

Ber.:	C 25,69	H 4,31	Cl 37,99	N 14,98
Gef.:	C 25,39	H 4,32	Cl 37,55	N 15,26

t-Butylaminsalz des α-Chlor-acetessigesters (21)



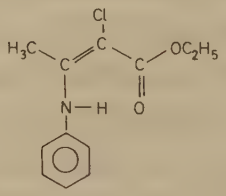
Zu der Lösung von 8,23 g (0,05 Mol) α-Chloracetessigester in trockenem Äther wurden unter stetigem Rühren 3,7 g (0,05 Mol) t-Butylamin getropft. Das Salz fiel sofort aus. Es wurde abgesaugt und mehrmals mit Äther gewaschen. Anschließend wurde im Exsikkator getrocknet.

Schmp.: 110-112° C Ausbeute: 10,9 g (91,6 % d.Th.)

$C_{10}H_{20}ClNO_3$ (238,29)

Ber.:	C 50,64	H 8,42	Cl 15,29	N 5,84
Gef.:	C 50,45	H 8,55	Cl 14,78	N 5,93

1-Chlor-2-phenylamino-propen-(1)-carbonsäureäthylester (24)



16,46 g (0,1 Mol) α-Chlor-acetessigester und 9,3 g (0,1 Mol) Anilin wurden in Benzol unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt. Nach etwa vier Stunden hatten sich 1,7 ml Wasser (95 % d.Th.) abgetrennt. Nach Abkühlen wurde die trübe

Lösung filtriert und Benzol abgedampft. Der gelbrote, ölige Rückstand wurde im Feinvakuum destilliert. Hellgelbes, viskoses Öl.

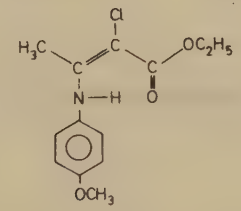
Sdp.: 87-90° C / 10^{-2} Torr

Ausbeute: Je nach Destillationsweise 80-90 % d.Th., da die Substanz sich leicht zersetzt.

$C_{12}H_{14}ClNO_2$ (239,71)

Ber.:	C 60,10	H 5,88	Cl 14,79	N 5,85
Gef.:	C 60,01	H 5,91	Cl 15,27	N 6,15

1-Chlor-2-(4'-methoxy-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäure-äthylester (25)



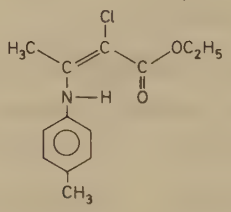
16,46 g (0,1 Mol) α-Chlor-acetessigester und 12,32 g (0,1 Mol) Anisidin wurden wie unter (24) erhitzt. Die Wasserabscheidung war nach drei Stunden beendet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels kristallisierte der Rückstand durch. Es wurde in Petroläther aufgenommen und auf -50° C abgekühlt, wobei farblose Kristalle ausfielen, die abgesaugt wurden.

Schmp.: 58° C Ausbeute: 22,7 g (86 % d.Th.)

$C_{13}H_{16}ClNO_3$ (269,74)

Ber.:	C 57,88	H 5,98	Cl 13,15	N 5,19
Gef.:	C 57,56	H 5,68	Cl 13,48	N 5,04

1-Chlor-2-(4'-methyl-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäure-äthylester (26)



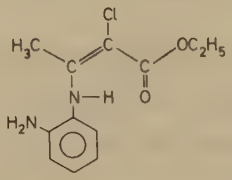
Umsetzung erfolgte analog zu (25). Schwach gelbe Kristalle.

Schmp.: 57° C Ausbeute: 86 % d.Th.

$C_{12}H_{14}ClNO_2$ (239,71)

Ber.:	C 64,40	H 6,31	Cl 15,85	N 6,26
Gef.:	C 64,49	H 6,23	Cl 15,91	N 6,26

1-Chlor-2-(2'-amino-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäure-äthylester (27)



16,43 g (0,1 Mol) α-Chlor-acetessigester wurden mit 10,81 g (0,1 Mol) o-Phenylendiamin in 100 ml Benzol am Wasserabscheider erhitzt. Nach drei Stunden hatten sich 1,5 ml Wasser (83 % d.Th.) abgeschieden. Benzol wurde im Vakuum abgezogen und der ölige Rückstand mehrmals zum Entfernen

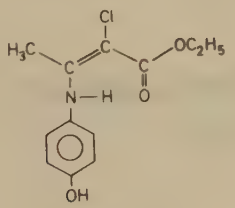
des nicht umgesetzten Chloracetessigesters mit Petroläther digeriert, wobei das ölige Produkt kristallisierte. Es wurde in Äther aufgenommen, von schmierigen Nebenprodukten abfiltriert und mit drei Teilen Petroläther versetzt. Bei -50° C fiel ein hellgelbes Kristallisat aus.

Schmp.: 54° C Ausbeute: 18,1 g (71 % d.Th.)

$C_{12}H_{15}ClN_2O_2$ (254,73)

Ber.:	C 56,69	H 5,94	Cl 13,92	N 11,00
Gef.:	C 56,76	H 5,83	Cl 13,87	N 11,32

1-Chlor-2-(4'-hydroxy-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäure-äthylester (28)



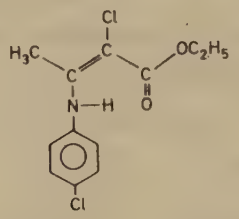
Umsetzung erfolgte analog (27). Rosafarbene Kristalle.

Schmp.: 110° C Ausbeute: 91 % d.Th.

$C_{12}H_{14}ClNO_3$ (255,71)

Ber.:	C 56,37	H 5,52	Cl 13,87	N 5,48
Gef.:	C 55,64	H 5,55	Cl 13,62	N 5,38

1-Chlor-2-(4'-chlor-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäure-äthylester (29)



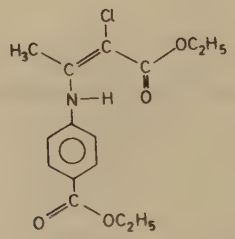
Umsetzung erfolgte analog (27). Schwach gelbe Kristalle.

Schmp.: 61° C Ausbeute: 86 % d.Th.

$C_{12}H_{13}Cl_2NO_2$ (274,16)

Ber.:	C 52,56	H 4,78	Cl 25,86	N 5,11
Gef.:	C 52,81	H 5,05	Cl 25,74	N 5,08

1-Chlor-2-(4'-äthoxycarbonyl-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäureäthylester (30)



16,43 g (0,1 Mol) Chloracetessigester und 8,26 g (0,05 Mol) p-Amino-benzoesäureäthylester wurden mit 100 mg p-Toluolsulfonsäure in 100 ml Toluol am Wasserabscheider erhitzt. Nach fünf Stunden war die Reaktion beendet. Toluol

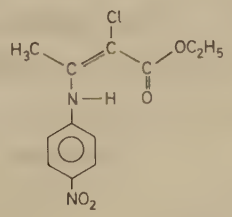
wurde abgedampft und überschüssiger Ester im Feinvakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen und über neutrales Aluminiumoxid filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt und die letzten Spuren Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Hellgelbes Öl, das nicht destillierbar ist.

Ausbeute: Je nach Filtration 70-85 % d.Th.

$C_{15}H_{18}ClNO_4$ (311,77)

Ber.:	C 57,79	H 5,82	Cl 11,38	N 4,49
Gef.:	C 58,00	H 5,73	Cl 11,17	N 4,31

1-Chlor-2-(4'-nitro-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäure-äthylester (31)



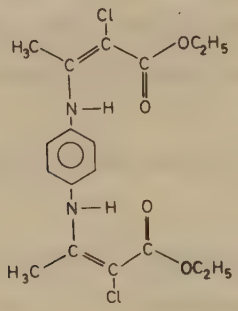
16,43 g (0,1 Mol) Chloracetessigester und 13,81 g (0,1 Mol) p-Nitroanilin wurden mit 100 mg p-Toluolsulfonsäure in 100 ml Toluol sechs Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Toluol wurde verjagt und der gelbe, kristalline Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Schmp.: 119° C Ausbeute: 26,8 g (94 % d.Th.)

$C_{12}H_{13}ClN_2O_4$ (284,71)

Ber.:	C 50,61	H 4,61	Cl 12,46	N 9,84
Gef.:	C 50,68	H 4,52	Cl 12,51	N 9,86

1,4-Diaminophenyl-N,N'-(1'-methyl-2'-chlor-2'-äthoxy-carbonyl)-äthen (32)



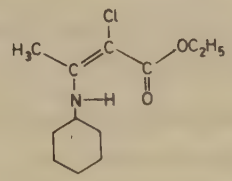
16,43 g (0,1 Mol) Chloracetessigester und 5,4 g (0,05 Mol) p-Phenylendiamin wurden in Benzol vier Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Beim Abkühlen fielen gelbbraune Kristalle aus, die abgesaugt wurden. Das Filtrat wurde eingeengt und mit Petroläther versetzt, wobei sich weiteres Produkt abschied. Aus Aceton umkristallisiert wurden gelbe Kristalle erhalten.

Schmp.: 157° C Ausbeute: 17,4 g (87 %.d.Th.)

$C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_4$ (401,30)

Ber.:	C 53,88	H 5,53	Cl 17,67	N 6,98
Gef.:	C 54,04	H 5,46	Cl 17,87	N 6,63

1-Chlor-2-cyclohexylamino-propen-(1)-carbonsäureäthyl-ester (33)



16,43 g (0,1 Mol) Chloracetessigester und 9,92 g (0,1 Mol) Cyclohexylamin wurden in Benzol am Wasserabscheider zwei Stunden erhitzt. Nach Abkühlen wurde von ausgeschiedenem Cyclohexylaminhydrochlorid abgesaugt und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde mit Tetrachlorkohlenstoff versetzt und erneut von ausfallenden Kristallen abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeengt und fraktioniert, wobei es sich teilweise zersetzte. Hellgelbes Öl.

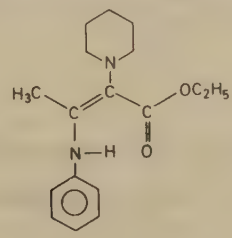
Sdp.: 92-93° C / 10^{-2} Torr

Ausbeute: Je nach Destillationsweise 65-80 % d.Th.

$C_{12}H_{20}ClNO_2$ (245,76)

Ber.:	C 58,63	H 8,21	Cl 14,43	N 5,70
Gef.:	C 58,46	H 8,44	Cl 14,67	N 5,83

1-Piperidino-2-phenylamino-propen-(1)-carbonsäureäthylester (38)



11,98 g (0,05 Mol) α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureester und 25,5 g (0,3 Mol) Piperidin wurden vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde vom ausgeschiedenen Piperidinhydrochlorid befreit und überschüssiges Piperidin im Wasserstrahlvakuum entfernt. Das erhaltene braune Öl wurde mit Tetrachlorkohlenstoff versetzt und die Lösung erneut von letzten Spuren Hydrochlorid abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeengt und im Feinvakuum fraktioniert. Hellgelbes, stark viskoses Öl.

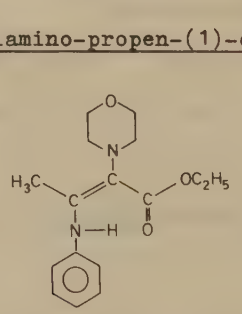
Sdp.: 108-111° C / 10^{-2} Torr Ausbeute: 12,1 g (84 % d.Th.)

$C_{17}H_{24}N_2O_2$ (288,38)

Ber.:	C 70,80	H 8,39	N 9,71
Gef.:	C 70,65	H 8,49	N 9,67

Das Öl konnte dünnschichtchromatographisch auf einer neutralen Kieselgelplatte (Kieselgel GF_{254} Fa. Merck) mit Äther/Petroläther 1:1 als Fließmittel in zwei Komponenten getrennt werden.

1-Morpholino-2-phenylamino-propen-(1)-carbonsäureäthylester (39



Umsetzung in Analogie zu (38). Hellgelbes, stark viskoses Öl.

Sdp.: 122-124° C / 10^{-2} Torr Ausbeute: 13,5 g (93 % d.Th.)

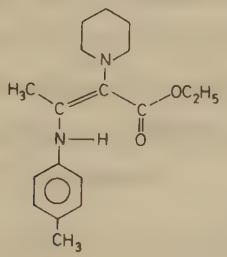
$C_{16}H_{22}N_2O_3$ (290,37)

Ber.: C 66,18 H 7,64 N 9,65

Gef.: C 65,87 H 7,55 N 9,93

Auch dieses Öl ließ sich dünnschichtchromatographisch in zwei Substanzen zerlegen.

1-Piperidino-2-(4'-methyl-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäureäthylester (40)



Umsetzung erfolgte analog zu (38) aus α-Chlor-ß-toluidino-crotonsäureäthylester und Piperidin. Orangefarbenes Öl.

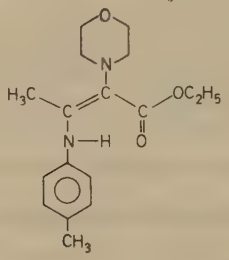
Sdp.: 98° C / 10^{-2} Torr Ausbeute: 13,2 g (87 % d.Th.)

$C_{18}H_{26}N_2O_2$ (302,40)

Ber.: C 71,49 H 8,67 N 9,27

Gef.: C 71,21 H 8,59 N 9,18

1-Morpholino-2-(4'-methyl-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäureäthylester (41)



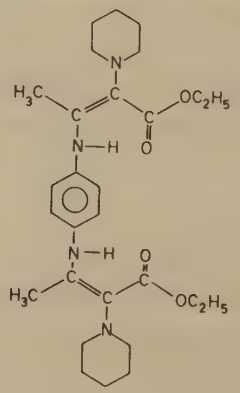
Umsetzung erfolgte zunächst wie unter (38) aus α-Chlor-ß-toluidino-crotonsäureäthylester und Morpholin. Das Rohprodukt ist jedoch kristallin und kann aus Petroläther umkristallisiert werden. Farblose, wattige Kristalle.

Schmp.: 93-94° C Ausbeute: 13,5 g (89 % d.Th.)

$C_{17}H_{24}N_2O_3$ (304,38)

Ber.:	C 67,08	H 7,95	N 9,20
Gef.:	C 67,02	H 8,15	N 9,02

1,4-Diaminophenyl-N,N'-(1'-methyl-2'-piperidino-2'-äthoxycarbonyl)-äthen (42)



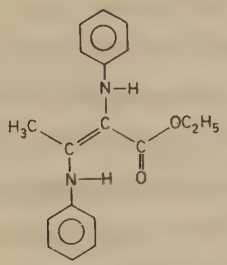
10 g (0,025 Mol) 1,4-Diaminophenyl-N,N'-(1'-methyl-2'-chlor-2'-äthoxycarbonyl)-äthen (32) wurden mit 25,5 g (0,3 Mol) Piperidin fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde von Piperidinhydrochlorid abgesaugt und überschüssiges Piperidin im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, mehrmals mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Die filtrierte Lösung wurde auf -50° C abgekühlt, wobei schwach gelbe Kristalle ausfielen.

Schmp.: 147° C Ausbeute: 10,1 g (81 % d.Th.)

$C_{28}H_{42}N_4O_4$ (498,65)

Ber.:	C 67,44	H 8,49	N 11,24
Gef.:	C 67,34	H 8,10	N 11,20

1,2-Diphenylamino-propen-(1)-carbonsäureäthylester (43)



16,43 g (0,1 Mol) Chloracetessigester und 28 g (0,3 Mol) Anilin wurden in 100 ml Äthanol etwa acht Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit getrocknetem Äther versetzt. Die Lösung wurde von ausgefallenem Anilinhydrochlorid abfil-

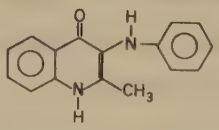
triert, mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach Filtrieren wurde der Äther verjagt und der Rückstand im Feinvakuum fraktioniert. Goldgelbes, äußerst zähflüssiges Öl, das sich langsam braun färbt.

Sdp.: 128° C / 10^{-2} Torr Ausbeute: 8,2 g (28 % d.Th.)

$C_{18}H_{20}N_2O_2$ (296,36)

Ber.:	C 72,95	H 6,80	N 9,45
Gef.:	C 72,61	H 6,58	N 9,13

2-Methyl-3-phenylamino-chinolon (44)



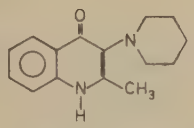
12 g (0,05 Mol) α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureester wurden mit 46,6 g (0,5 Mol) Anilin etwa drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten erstarrte das Reaktionsgemisch zu einem schwarzbraunen, halbfesten Kristallbrei, der hart von überschüssigem Anilin abgesaugt und mehrmals mit Petroläther gewaschen wurde. Anschließend wurde in Wasser suspendiert, das Ungelöste abfiltriert und mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle.

Schmp.: 216-217° C Ausbeute: 10,8 g (87 % d.Th.)

$C_{16}H_{14}N_2O$ (250,29)

Ber.:	C 76,78	H 5,64	N 11,19
Gef.:	C 76,57	H 5,77	N 10,97

2-Methyl-3-piperidino-chinolon (46)



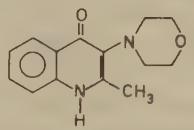
Der schwarze, feste Destillationsrückstand von (38) wurde in Äther verrieben, wobei sich die Teerprodukte lösten und braune Kristallplättchen ausfielen, die aus Methanol umkristallisiert wurden.

Schmp.: 267-270° C Ausbeute: 0,22 g (1,8 % d.Th.)

$C_{15}H_{18}N_2O$ (242,31)

Ber.:	C 74,35	H 7,49	N 11,56
Gef.:	C 74,49	H 6,99	N 11,49

2-Methyl-3-morpholino-chinolon (47)



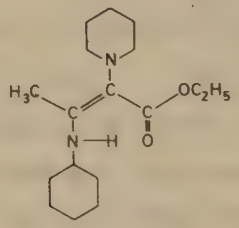
Der Destillationsrückstand von (39) wurde analog (46) aufgearbeitet. Farblose, schuppige Kristalle.

Schmp.: 308-310° C Ausbeute: 0,27 g (2,2 % d.Th.)

$C_{14}H_{16}N_2O_2$ (244,28)

Ber.:	C 68,83	H 6,60	N 11,47
Gef.:	C 68,30	H 6,77	N 11,41

1-Piperidino-2-cyclohexylamino-propen-(1)-carbonsäure-äthylester (48)



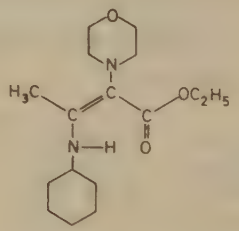
10,16 g (0,05 Mol) α-Piperidinoacetessigester und 4,96 g (0,05 Mol) Cyclohexylamin wurden in Toluol etwa zwei Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der ölige Rückstand fraktioniert. Hellgelbes Öl.

Sdp.: 130° C / Luftbad / 10^{-2} Torr Ausbeute: 12,2 g (86 % d.Th.

$C_{17}H_{30}N_2O_2$ (294,43)

Ber.:	C 69,34	H 10,27	N 9,52
Gef.:	C 68,72	H 10,14	N 9,43

1-Morpholino-2-cyclohexylamino-propen-(1)-carbonsäure-äthylester (49)



Umsetzung erfolgte analog (48). Honigartiges, gelbes Öl.

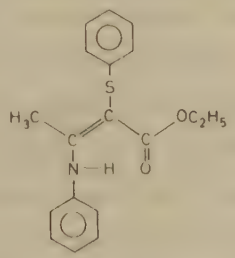
Sdp.: 128-130° C / 10^{-2} Torr Ausbeute: 82 % d.Th.

$C_{16}H_{28}N_2O_3$ (296,40)

Ber.: C 64,83 H 9,52 N 9,45

Gef.: C 64,83 H 9,57 N 9,79

1-Phenylthio-2-phenylamino-propen-(1)-carbonsäureäthylester (51)



11,98 g (0,05 Mol) α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureester, 5,5 g (0,05 Mol) Thiophenol und 10,1 g (0,1 Mol) Triäthylamin wurden in 100 ml Äthanol zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde Äthanol abgedampft, der verbleibende Kristallbrei mit Wasser versetzt und die Suspension ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und eingeengt, wobei gelbe Kristalle ausfielen, die aus Äthanol umkristallisiert wurden.

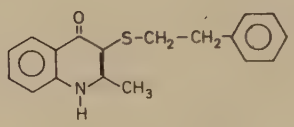
Schmp.: 70-71° C Ausbeute: 12,7 g (81 % d.Th.)

$C_{18}H_{19}NSO_2$ (313,42)

Ber.: C 69,01 H 6,11 N 4,47 S 10,20

Gef.: C 68,91 H 5,85 N 4,44 S 10,20

2-Methyl-3-phenyläthylthio-chinolon (52)



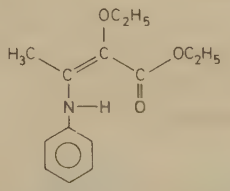
Zu einer Suspension von 8,05 g (0,05 Mol) Natriumphenyläthylmercaptid, hergestellt aus 6,9 g Mercaptan und 1,15 g Natriumhydrid, in 100 ml Benzol wurden langsam unter Rühren 11,98 g (0,05 Mol) α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureäthylester getropft, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmte. Anschließend wurde noch eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde von Kochsalz und nicht umgesetztem Mercaptid abgesaugt und das Filtrat eingeengt. Das erhaltene Öl wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach Filtration wurde der Äther verjagt und der Rückstand an der Ölpumpe fraktioniert. Es ließen sich jedoch nur die nicht umgesetzten Ausgangsprodukte abdestillieren. Bei Erhöhung der Badtemperatur auf 220-230° C wurde Äthanol frei, das in der Kältefalle gesammelt wurde. Folglich wurde die Destillation abgebrochen, der feste Destillationsrückstand pulverisiert und mit Aceton verrieben, wobei die Teeranteile in Lösung gingen. Es wurde abfiltriert und grauweiße Kristalle erhalten, die sich aus viel Aceton umkristallisieren ließen.

Schmp.: 228° C Ausbeute: 4,4 g (30 % d.Th.)

$C_{18}H_{17}NSO$ (295,41)

Ber.:	C 73,19	H 5,80	N 4,74	S 10,86
Gef.:	C 73,25	H 5,84	N 4,73	S 11,12

1-Äthoxy-2-phenylamino-propen-(1)-carbonsäureäthylester (54)



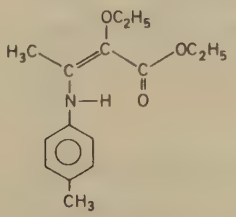
Zu einer Suspension von 3,45 g (0,05 Mol) Natriumalkoholat in 75 ml Benzol wurde die Lösung von 11,98 g (0,05 Mol) α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureester getropft und das Gemisch anschließend zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde von Kochsalz abgesaugt und Benzol abgedampft. Der ölige Rückstand wurde mit Wasser gewaschen, ausgeäthert und über Calciumchlorid getrocknet. Äther wurde entfernt und das verbleibende Öl im Feinvakuum fraktioniert. Hellgelbes Öl.

Sdp.: 176° C / 0,15 Torr Ausbeute: 8,9 g (72 % d.Th.)

$C_{14}H_{19}NO_3$ (249,30)

Ber.:	C 67,44	H 7,68	N 5,62
Gef.:	C 67,12	H 7,21	N 5,69

1-Äthoxy-2-(4'-methyl-phenylamino)-propen-(1)-carbonsäureäthylester (55)



Die Darstellung erfolgte analog zu (54) aus α-Chlor-ß-toluidcrotonsäureester und Natriumäthylat. Hellgelbes Öl.

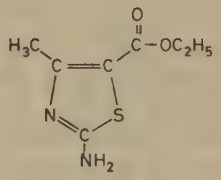
Sdp. 102^{o} C / 10^{-2} Torr Ausbeute: 11,3g (86% d. Th.

$C_{15}H_{21}NO_3$ (263,34)

Ber. C 68,41 H 8,04 N 5,32

Gef. C 68,12 H 8,23 N 5,06

2-Amino-4-methyl-thiazol-carbonsäure-(5)-äthylester (56)



56

7,2g (0,03 Mol) α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureester wurden m 4,6g (0,06 Mol) Thioharnstoff gemischt und vier Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten wurde in Wasser aufgenommen und mit Äther ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde mit verdünnter Natronlauge alkalisiert, worauf flockige Kristalle ausfielen, di abgesaugt und aus wenig Äther/Äthanol 10:1 umkristallisiert wurd Schmp. 175^{o} C. Das Produkt ergab mit dem nach Zürcher[41] hergest ten Aminothiazol keine Schmelzpunktsdepression.

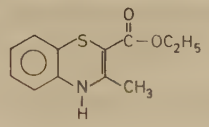
Ausbeute: 3,8g (68% d. Th.)

$C_7H_{10}N_2SO_2$ (186,24)

Ber. C 45,15 H 5,41 N 15,04 S 17,22

Gef. C 45,25 H 5,49 N 14,55 S 17,30

3-Methyl-(benzo-1,4-thiazin)-carbonsäure-(2)-äthylester (57)



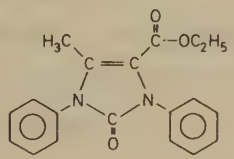
Zu einer Mischung von 16,43 g (0,1 Mol) α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureester und 15 g (0,15 Mol) Triäthylamin in 100 ml Äthanol wurden langsam 12,52 g (0,1 Mol) o-Aminothiophenol getropft. Dabei erwärmte sich die Mischung. Nach Abklingen der Reaktion wurde noch eine Stunde auf 50° C erwärmt und dann mit 400 ml Wasser verdünnt, wobei ein orangefarbener Kristallbrei ausfiel. Er wurde abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert.

Schmp.: 145° C Ausbeute: 21,8 g (93 % d.Th.)

$C_{12}H_{13}NSO_2$ (235,23)

Ber.:	C 61,27	H 5,57	N 5,96	S 13,62
Gef.:	C 60,87	H 5,59	N 5,94	S 13,53

1,3-Diphenyl-5-methyl-imidazolon-(2)-carbonsäure-(4)-äthylester (60)



4,8 g (0,02 Mol) α-Chlor-ß-anilino-crotonsäureester und 2,4 g (0,02 Mol) Phenylisocyanat wurden gemischt und

zehn Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten kristallisierte das Gemisch durch. Es wurde in Aceton zerrieben und die schwarzbraune Acetonlösung abgesaugt. Die zurückbleibenden Kristalle wurden aus 60-prozentigem Äthanol umkristallisiert. Farblose, derbe Kristalle.

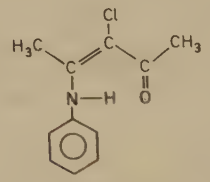
Schmp.: 132-133° C Ausbeute: 3,1 g (48 % d.Th.)

$C_{19}H_{18}N_2O_3$ (322,35)

Ber.: C 70,79 H 5,63 N 8,69

Gef.: C 71,14 H 5,69 N 8,74

3-Chlor-4-phenylamino-penten-(3)-on-(2) (62)



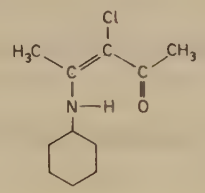
13,51 g (0,1 Mol) Chloracetylaceton und 9,3 g (0,1 Mol) Anilin wurden in 100 ml Benzol am Wasserabscheider erhitzt. Nach drei Stunden hatten sich 1,8 ml Wasser abgeschieden. Benzol wurde abdestilliert und der ölige Rückstand in ätherischer Lösung zweimal über eine Säule von neutralem Aluminiumoxid filtriert. Der Äther wurde verjagt und der ölige Rückstand in Eis zur Kristallisation gebracht.

Schmp.: 33° C Ausbeute: 15,1 g (72 % d.Th.)

$C_{11}H_{12}ClNO$ (209,68)

Das Produkt erwies sich als so instabil, daß keine Verbrennungsanalyse durchgeführt werden konnte. Die Existenz der Verbindung wurde jedoch NMR-spektroskopisch einwandfrei gesichert.

3-Chlor-4-cyclohexylamino-penten-(3)-on-(2) (63)



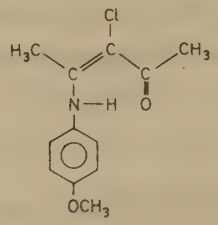
13,51 g (0,1 Mol) Chloracetylaceton und 9,93 g (0,1 Mol) Cyclohexylamin wurden eine Stunde in 100 ml Benzol am Wasserabscheider gekocht, wobei 1,2 ml Wasser abgetrennt werden konnten. Es wurde vom ausgefallenen Cyclohexylaminhydrochlorid abgesaugt und Benzol abgedampft. Das zurückbleibende Öl wurde in Petroläther aufgenommen und auf -50° C abgekühlt, wobei hellgelbe Kristalle ausgeschieden wurden.

Schmp.: 50° C Ausbeute: 11,2 g (52 % d.Th.)

$C_{11}H_{18}ClNO$ (215,73)

Ber.:	C 61,25	H 8,41	Cl 16,43	N 6,49
Gef.:	C 61,42	H 8,47	Cl 16,09	N 6,78

3-Chlor-4-(4'-methoxy-phenylamino)-penten-(3)-on-(2) (64)



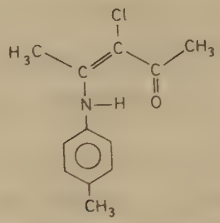
Darstellung erfolgte analog (62) aus Chloracetylaceton und p-Methoxyanilin. Umkristallisiert wurde aus Äther/Petroläther 1:4.

Schmp.: 46° C Ausbeute: 20,2 g (84 % d.Th.)

$C_{12}H_{14}ClNO_2$ (239,71)

Ber.:	C 60,14	H 5,88	Cl 14,79	N 5,84
Gef.:	C 59,70	H 6,07	Cl 14,92	N 5,70

3-Chlor-4-(4'-methyl-phenylamino)-penten-(3)-on-(2) (65)



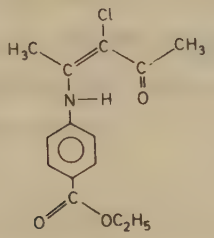
Darstellung erfolgte analog zu (62) aus Chloracetylaceton und p-Toluidin. Gelbe Kristalle.

Schmp.: 57° C Ausbeute: 18,8 g (87 % d.Th.)

$C_{12}H_{14}ClNO$ (223,73)

Ber.:	C 64,40	H 6,31	Cl 15,85	N 6,26
Gef.:	C 64,49	H 6,23	Cl 15,91	N 6,26

3-Chlor-4-(4'-äthoxycarbonyl-phenylamino)-penten-(3)-on-(2) (66)



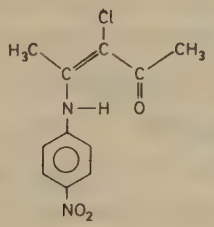
6,73 g (0,05 Mol) Chloracetylaceton und 8,25 g p-Aminobenzoesäureäthylester wurden in 100 ml Toluol sechs Stunden unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt. Nach Erkalten wurde Toluol im Vakuum entfernt und der Rückstand mehrmals bei -10° C aus Äther ausgefällt. Gelbe, filzige Kristalle.

Schmp.: 89° C Ausbeute: 11,6 g (82 % d.Th.)

$C_{14}H_{16}ClNO_3$ (281,75)

Ber.:	C 59,69	H 5,73	Cl 12,59	N 4,97
Gef.:	C 60,19	H 5,68	Cl 12,47	N 4,88

3-Chlor-4-(4'-nitro-phenylamino)-penten-(3)-on-(2) (67)



13,51 g (0,1 Mol) Chloracetylaceton und 13,8 g (0,1 Mol) p-Nitroanilin wurden in Toluol sechs Stunden unter Rückfluß

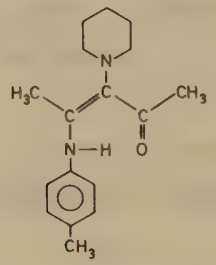
am Wasserabscheider erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich gelbe Kristalle ab, die abgesaugt wurden. Aus dem Filtrat schied sich beim Einengen nochmals Produkt ab. Das Chlorenamin konnte aus Methanol umkristallisiert werden. Chromgelbe Kristalle.

Schmp.: 127° C Ausbeute: 22,9 g (90 % d.Th.)

$C_{11}H_{11}ClN_2O_3$ (254,68)

Ber.:	C 51,87	H 4,35	Cl 13,92	N 11,00
Gef.:	C 51,60	H 4,12	Cl 13,82	N 10,81

3-Piperidino-4-(4'-methyl-phenylamino)-penten-(3)-on-(2) (68)



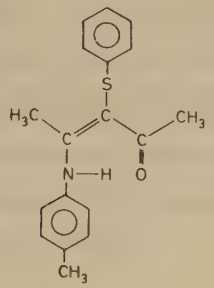
11,18 g (0,05 Mol) 3-Chlor-4-toluidino-penten-(3)-on-(2) und 25,5 g (0,3 Mol) Piperidin wurden drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde von Piperidinhydrochlorid abgesaugt und überschüssiges Piperidin im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die Ätherlösung wurde über Calciumchlorid getrocknet, filtriert und der Äther verjagt, wobei ein braunes Kristallisat zurückblieb, das in Petroläther aufgenommen wurde. Bei -50° C fielen schwach gelbe Kristalle aus.

Schmp.: 74-75° C Ausbeute: 11,4 g (84 % d.Th.)

$C_{17}H_{24}N_2O$ (272,38)

Ber.:	C 74,96	H 8,88	N 10,29
Gef.:	C 75,19	H 8,85	N 10,27

3-Phenylthio-4-(4'-methyl-phenylamino)-penten-(3)-on-(2) (69)



Zu einer Lösung von 11,18 g (0,05 Mol) 3-Chlor-4-toluidino-penten-(3)-on-(2) und 1,0 g (0,1 Mol) Triäthylamin in 100 ml Äthanol wurden 5,5 g (0,05 Mol) Thiophenol getropft und das Gemisch eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde Äthanol abdestilliert und der Rückstand mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde eingeengt, äußerst zähflüssiges Öl fraktioniert. Das Öl kristallisierte etwa innerhalb einer Woche nach der Destillation langsam durch.

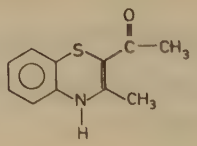
Sdp.: 155° C / 10^{-2} Torr Schmp.: 70° C

Ausbeute: 12,8 g (86 % d.Th.)

$C_{18}H_{19}NSO$ (297,42)

Ber.:	C 72,69	H 6,44	N 4,71	S 10,78
Gef.:	C 72,57	H 6,41	N 4,85	S 10,82

3-Methyl-2-acetyl-benzo-1,4-thiazin (70)



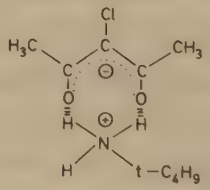
Zu einer Lösung von 13,51 g (0,1 Mol) Chloracetylaceton und 10 g Triäthylamin in 75 ml Äthanol wurden unter Kühlung 12,5 g (0,1 Mol) o-Aminothiophenol getropft. Es wurde über Nacht stehengelassen und dann die Lösung mit 300 ml Wasser langsam verdünnt. Es fielen orangefarbene Kristalle aus, die abgesaugt und mehrmals mit Wasser gewaschen wurden. Das Produkt wurde im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Schmp.: 185-186° C Ausbeute: 8,4 g (79 % d.Th.)

$C_{11}H_{11}NSO$ (205,28)

Ber.:	C 64,38	H 5,40	N 6,83	S 15,62
Gef.:	C 64,06	H 5,82	N 6,66	S 16,01

t-Butylaminsalz von 3-Chloracetylaceton (71)



Zu einer Lösung von 2,69 g (0,02 Mol) Chloracetyl-aceton in 50 ml über Natrium getrocknetem Äther wurden

langsam unter Rühren 1,46 g (0,02 Mol) t-Butylamin getropft. Das Salz fiel sofort aus, wurde abgesaugt und mehrmals mit Äther gewaschen. Nach kurzem Trocknen im Vakuum schmilzt die Substanz auf einem vorgeheiztem Block bei 120-124° C unter Zersetzung. Da das Salz für eine Verbrennungsanalyse zu unbeständig war, wurde die Aminkomponente wie unter (19) mit Natriumtetraphenylborat bestimmt.

Eingewogene Substanzmenge: 243,2 mg Salz

Berechnete Menge t-Butylammoniumtetraphenylboranat: 460,7 mg

Gfundene Menge t-Butylammoniumtetraphenylboranat : 451,4 mg

Lebenslauf

Als Sohn des technischen Bundesbahnhauptsekretärs Franz Braun und seiner Ehefrau Margarete, geb. Beiten, wurde ich am 12. Mai 1941 in Wuppertal geboren. Nach der Kriegsausbombung im Jahre 1944 siedelten meine Eltern nach Leverkusen über. Dort besuchte ich von 1947 bis 1951 die Volksschule und bis zum März 1960 das Carl-Duisberg Gymnasium. Die Reifeprüfung legte ich am 16. Februar 1960 ab.

Meine zweijährige Praktikantenzeit in der Marien-Apotheke zu Leverkusen beendete ich im März 1962 mit dem pharmazeutischen Vorexamen. Bis zum Oktober 1962 arbeitete ich in der Löwen-Apotheke zu Betzdorf/Sieg und begann im Wintersemester 1962/63 an der Philipps-Universität in Marburg das Studium der Pharmazie. Am 15. Oktober 1965 bestand ich die pharmazeutische Staatsprüfung. Anschließend begann ich mit dem Studium der Chemie, welches ich im September 1967 mit der Diplom-Chemiker-Hauptprüfung abschloß. Im August 1967 heiratete ich die Drogistin Ebba Lorenz. Wir haben einen Sohn. Die Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme über das Thema "Über Reaktionen von Aminen mit einigen Malonsäureestern und ß-Ketoestern" beendete ich im März 1968. Seitdem bin ich als Doktorand von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie tätig, wo ich auch seit dem 1. Oktober 1967 die Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle innehabe.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Böhme, Büsing, Dimroth, Drawert, Eiden, Hartke, Kating, Kirmse, Kuhn, List, Mahr, Müller, Musso, Neidlein, Nöth, Schmid, Schmidt, Schmitz, Severin, Siegert, von Stosch und Walcher.